

SÉRIE A, n° 1528

N° D'ORDRE :

2494

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Fernand KAYSER

Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu de Paris.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES. OBTENTION EXCLUSIVE D'UN ALCOOL OU DE SON DIASTÉRÉOISOMÈRE AU MOYEN DE RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES OU NON.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **Avril 1936** devant la Commission d'examen

M. A. COTTON..... *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS. { *Examineurs.*

M. G. DUPONT.....

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1936

SÉRIE A, n° 1528

N° D'ORDRE :

2494

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Fernand KAYSER

Docteur en Médecine et en Pharmacie.

Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu de Paris.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES. OBTENTION EXCLUSIVE D'UN ALCOOL OU DE SON DIASTÉRÉOISOMÈRE AU MOYEN DE RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES OU NON.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le Avril 1936 devant la Commission d'examen

M. A. COTTON..... *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS.

M. G. DUPONT.....

{ *Examineurs.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

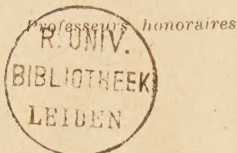
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1936

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire..... M. MOLLIARD.
Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.



H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
Émile PICARD.
Rémy PERRIER.

Léon BRILLOUIN.
GOURSAT.
WALLERANT.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.

AUGER.
BLAISE.
DANGEARD.
JANET
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.

PROFESSEURS

G. BERTRAND..... T Chimie biologique.
M. CAULLERY..... T Zoologie (Évolution des êtres organisés).
G. URBAIN..... T Chimie générale.
Émile BOREL..... T Calcul des probabilités et Physique mathématique
Jean PERRIN..... T Chimie physique.
H. ABRAHAM..... T Physique.
E. CARTAN..... T Géométrie supérieure.
M. MOLLIARD..... T Physiologie végétale.
L. LAPICQUE..... T Physiologie générale.
A. COTTON..... T Recherches physiques.
J. DRACH..... T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
Charles FARRY..... T Enseignement de Physique.
Charles PÉREZ..... T Zoologie.
Léon BERTRAND.. T Géologie structurale et géologie appliquée.
P. PORTIER..... T Physiologie comparée
E. RABAUD..... T Biologie expérimentale.
M. GUICHARD..... Chimie minérale.
Paul MONTEL..... T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.
P. WINTREBERT.. T Anatomie et histologie comparées.
L. BLARINGHEM.. T Botanique.
O. DUBOSCQ..... T Biologie maritime.
G. JULIA..... T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
C. MAUGUIN..... T Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY. T Pétrographie.
H. BENARD..... T Mécanique expérimentale des fluides.
A. DENJOY..... T Application de l'analyse à la Géométrie.
L. LUTAUD..... T Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH... T Physique théorique et physique céleste.
G. BRUHAT..... Physique.
E. DARMOIS..... Enseignement de Physique.
A. DEBIERNE..... T Physique Générale et Radioactivité.
A. DUFOUR..... T Physique. (P. C. B.).
L. DUNOYER..... Optique appliquée.

A. GUILLIERMOND. T Botanique.
M. JAVILLIER..... Chimie biologique.
L. JOLEAUD..... Paléontologie.
ROBERT-LÉVY..... Zoologie.
F. PICARD..... Zoologie (Évolution des êtres organisés).
Henri VILLAT... T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB..... T Géologie.
P. PASCAL..... T Chimie minérale.
M. FRÉCHET..... T Calcul différentiel et Calcul intégral.
E. ESCLANGON... T Astronomie.
M^{me} HAMART-LUCAS T Chimie organique.
H. BEGHIN..... T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH..... Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER..... Physique (P. C. B.).
De BROGLIE..... T Théories physiques.
CHRÉTIEN..... Optique appliquée.
P. JOB..... Chimie générale.
LABROUSTE..... Physique du Globe.
PRFNANT..... Zoologie.
VILLEY..... Mécanique physique et expérimentale.
BOHN..... Zoologie (P. C. B.).
COMBES..... Botanique (P. C. B.).
GARNIER..... T Mathématiques générales.
PÈRES..... Mécanique des fluides.
HACKSPILL..... Chimie (P. C. B.).
LAUGIER..... Physiologie générale.
TOUSSAINT..... Technique Aéronautique.
M. CURIE..... Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD..... T Hautes températures.
CHAZY..... T Mécanique rationnelle.
GAULT..... Chimie (P. C. B.).
CROZE..... Recherches physiques.
DUPONT..... T Théories chimiques.
LANQUINE..... Géologie.
VALIRON..... Mathématiques générales.
BARRABÉ..... Géologie structurale et géologie appliquée.
MILLOT..... Zoologie (P. C. B.).
F. PERRIN..... Théories physiques.
VAVON..... Chimie organique.

Secrétaire..... A. PACAUD.
Secrétaire honoraire..... D. TOMBECK.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été commencé au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et continué au Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôtel-Dieu, c'est dire qu'il est le fruit de l'hospitalité généreuse que m'a accordée M. le Professeur TIFFENEAU. Je dois beaucoup à ce Maître qui, depuis plus de six ans, prend intérêt à l'orientation de mes travaux scientifiques et qui m'a fait confier le poste de Chef de Laboratoire que j'occupe auprès de lui à l'Hôtel-Dieu. J'aime à lui exprimer ici ma vive reconnaissance et à l'assurer de mes sentiments dévoués.

Mlle Jeanne LÉVY, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, qui, avec M. TIFFENEAU, traça la voie dans laquelle je me suis engagé, n'a cessé de suivre mes recherches de très près et de me prodiguer ses conseils, alors même que des fonctions nouvelles l'attiraient vers d'autres disciplines. J'exprime à Mlle LÉVY, avec mes sentiments de gratitude, ceux d'une vive et respectueuse amitié.

A mes Maîtres dans l'Université et dans les Hôpitaux, et surtout aux Professeurs André MAYER et René FABRE, qui, si souvent, m'ont prodigué leurs conseils et leurs encouragements, j'adresse mes pensées reconnaissantes.

Je remercie très vivement Mme RAMART-LUCAS, professeur à la Sorbonne, de l'accueil bienveillant qu'elle m'a toujours réservé ; je lui suis reconnaissant, de même qu'à MM. les Professeurs COTTON et DUPONT, de l'honneur qu'ils me font en acceptant de constituer le jury de ma Thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES
OBTENTION EXCLUSIVE D'UN ALCOOL
OU DE SON DIASTÉRÉOISOMÈRE
AU MOYEN DE
RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES OU NON

Par M. FERNAND KAYSER

INTRODUCTION

La découverte du pouvoir rotatoire du quartz est due à Arago ; celle du pouvoir rotatoire de certains corps dissous est due à Biot (1811). Mais c'est à Pasteur que l'on doit d'avoir mis en évidence, à propos de ses travaux sur les acides tartriques, en 1848, l'existence de relations entre la structure des molécules et leur pouvoir rotatoire. Ces rapports s'expriment en une loi que l'on peut ainsi formuler : l'association dissymétrique des atomes dans une molécule se révèle par l'existence de deux formes cristallines non superposables, douées, en solution, de pouvoirs rotatoires inverses. Indépendamment l'un de l'autre Van't Hoff et Le Bel, en 1874, restreignant les conceptions de Pasteur au cadre de la chimie organique et les faisant bénéficier des progrès de l'atomistique, proposent pour l'atome de carbone une représentation tétraédrique ; ils expriment que le pouvoir rotatoire est lié à la présence de radicaux tous différents aux sommets de ce tétraèdre : le pouvoir rotatoire serait donc dû

à l'asymétrie d'un au moins des atomes de carbone dans la molécule optiquement active. En réalité cette expression restreinte des conditions d'apparition du pouvoir rotatoire est plutôt due aux continuateurs de Van't Hoff et de Le Bel qu'à ces auteurs mêmes ; M. Delépine a indiqué ([38], p. 853) que les conceptions de Le Bel notamment étaient beaucoup plus vastes et qu'elles étaient compatibles avec d'autres asymétries que celles du carbone tétraédrique. Néanmoins les conceptions les plus générales de stéréochimie se retrouvent dans l'œuvre de Pasteur : un corps est susceptible d'isomérisation optique si sa formule représentative n'est pas superposable à son image spéculaire.

C'est également Pasteur qui a indiqué qu'un corps actif se combinant à un racémique donne naissance à deux corps qui ne sont plus des inverses optiques et qui peuvent alors présenter des propriétés fort différentes. Cette notion a été généralisée et le terme de *diastéréoisomères* a été créé pour désigner des corps optiquement actifs, de même formule développée et qui ne sont pas des antipodes optiques. De tels corps présentent alors au moins deux carbones asymétriques et, si l'on désigne par α et β la part qui revient à chaque carbone dans le pouvoir rotatoire de la molécule, on voit que, suivant que les pouvoirs rotatoires s'ajoutent ou se retranchent, on pourra avoir des corps de pouvoir rotatoire :

$$(I) \quad +\alpha + \beta \quad (II) \quad +\alpha - \beta \quad (III) \quad -\alpha + \beta \quad (IV) \quad -\alpha - \beta$$

I et IV de même que II et III sont des antipodes optiques ; I et II de même que III et IV sont des diastéréoisomères. Le même terme de diastéréoisomères s'applique aussi pour désigner les deux racémiques (I + IV) et (II + III).

Dans la plupart des réactions chimiques, les conditions sont telles que lorsqu'apparaît un carbone asymétrique, la forme lévogyre du composé néoformé a autant de chances de

se former que la forme dextrogyre (¹) ; aussi les deux formes se font-elles en quantités égales : on obtient un racémique.

L'obtention exclusive ou prépondérante d'un corps actif n'a pu être réalisée que par la mise en jeu de forces dissymétriques physiques ou chimiques. Les premières conduisent à une synthèse asymétrique totale, les deuxièmes n'ont pu être effectuées qu'à l'aide de corps déjà optiquement actifs, elles constituent ce que l'on appelle généralement des synthèses asymétriques partielles. La synthèse asymétrique partielle est réalisable non seulement sur un corps actif, mais aussi sur un mélange racémique de corps actifs ; elle aboutit à la formation préférentielle ou exclusive d'une partie seulement du nombre des racémiques que la théorie permet de prévoir et a parfois été désignée sous le nom de synthèse asymétrique de deuxième espèce (Vavon).

Synthèses asymétriques totales. — Voici, en se référant à l'ouvrage de J. P. Mathieu [106], les seules expériences ayant donné des résultats positifs bien que les rotations observées aient été très faibles :

1^o Décomposition asymétrique, sous l'influence de la lumière polarisée circulairement, du bromopropionate d'éthyle (Kuhn et Braun) ou de la diméthylamide de l'acide α -azidopropionique (Kuhn et Knopf) ou du nitrosite d'humulène (Mitchell).

2^o Décomposition asymétrique de l'alcool butylique secondaire sous l'influence de sable de quartz (dextrogyre ou lévogyre) recouvert d'une mince couche de métal catalyseur (Schwab, Rost et Rudolph).

3^o Synthèse asymétrique, au moyen de lumière polarisée circulairement, du chlorure de phényl-diphényl-naphtylmé-

(¹) Si la formation du C asymétrique intéresse un petit nombre de molécules (mille à un million) comme cela peut être le cas dans la matière vivante, le calcul des probabilités montre qu'il se forme un nombre nettement inégal de molécules droites et gauches ; l'activité optique dans le monde vivant pourrait être ainsi d'origine purement statistique (cf. [38]).

thane par action de Cl^2 sur le radical $\text{C}^6\text{H}^5(\text{C}^6\text{H}^5\text{C}^6\text{H}^4)(\text{C}^{10}\text{H}^7)\text{C}$ — (Karagunis et Drikos).

Tout récemment, Davis et Heggie [37] annoncent avoir réalisé une synthèse asymétrique par bromuration du trinitrostilbène sous l'influence de la lumière polarisée circulairement.

Synthèses asymétriques partielles. — Les synthèses de cette sorte sont très nombreuses, elles sont l'aboutissant de réactions dissymétriques. La cause de ces réactions dissymétriques doit être recherchée dans la présence, dans le milieu réactionnel, d'actions dissymétriques exercées par les structures asymétriques de corps participant à la réaction ou même ne paraissant pas y participer. La manière dont s'exerce l'influence des corps asymétriques est inconnue et a été l'objet de nombreuses hypothèses.

..

Objets de ce travail. — M. Tiffeneau et J. Lévy ont montré la possibilité de faire varier le sens de la synthèse asymétrique en modifiant l'ordre des réactions chimiques employées. Ces auteurs ont obtenu l'un ou l'autre des alcools diastéréoisomères possibles suivant qu'ils font agir une cétone RCOR' ou RCOR'' sur un réactif organomagnésien $\text{R}'\text{MgX}$ ou $\text{R}''\text{MgX}$ (R étant un radical comportant un carbone asymétrique voisin du carbonyle).

Nous avons remarqué que le remplacement du radical R' par l'hydrogène dans les synthèses ci-dessus indiquées ne devait pas modifier la dissymétrie préexistante, aussi avons-nous recherché si l'action du magnésien $\text{R}''\text{MgX}$ sur le corps RCOH (aldéhyde à carbone asymétrique) conduisait bien à l'obtention d'un alcool unique. L'alcool diastéréoisomère devait donc pouvoir s'obtenir par action, sur la cétone RCOR'' , de l'hydrogène fourni par un moyen convenable.

L'un des buts du travail dont l'exposé va suivre a donc été

de généraliser les résultats de M. Tiffeneau et J. Lévy en recherchant si l'action des organomagnésiens sur des aldéhydes possédant un carbone asymétrique permettait l'obtention exclusive d'un alcool dont le diastéréoisomère pourrait s'obtenir par réduction des cétones (à carbone asymétrique) correspondantes.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons pratiqué des réactions ne comportant pas création de nouveaux carbones asymétriques sur des corps en possédant déjà deux. De telles réactions sont néanmoins capables de modifier parfois une structure préexistante (inversion du type Walden). Nous avons choisi des exemples de telle sorte que le produit de la réaction normale soit justement l'un des alcools que nous avions préparés dans la première partie de notre travail. Nous avons ainsi soumis à l'action du réactif de Grignard ou à l'hydrogénation, quelques époxydes possédant deux carbones asymétriques pour rechercher : 1° si la coupure du pont oxydique serait unilatérale ; 2° si, dans ce cas, il ne se formerait bien qu'un seul alcool ; 3° si chacun des deux époxydes racémiques livrerait bien respectivement chacun des deux alcools diastéréoisomères.

Le plan que nous avons suivi dans ce travail est le suivant :

PLAN

PREMIÈRE PARTIE. — Obtention exclusive d'un alcool ou de son diastéréoisomère au moyen de réactions dissymétriques.

Chapitre I. — *Généralités sur les réactions dissymétriques ; fréquence de ces réactions dans l'action des organomagnésiens sur certaines cétones.*

1° Action des magnésiens sur des cétones possédant déjà au moins un carbone asymétrique.

- a) Obtention d'un seul des deux alcools tertiaires, diastéréoisomères, l'autre alcool étant obtenu dans une réaction de même type.
 - b) Obtention d'un alcool cristallisé paraissant l'unique alcool tertiaire fourni par la réaction.
 - c) Obtention d'un alcool liquide paraissant l'unique alcool tertiaire fourni par la réaction.
 - d) Obtention simultanée des deux alcools diastéréoisomères.
- 2° Action dissymétrique des magnésiens sur des cétones ne possédant pas de carbone asymétrique.
- 3° Action des organomagnésiens à carbone asymétrique sur les cétones.

Chapitre II. — *Réactions dissymétriques des organomagnésiens sur certains aldéhydes.*

1° Données bibliographiques.

- a) Action des organomagnésiens sur des aldéhydes à carbone asymétrique.
- b) Action des organomagnésiens sur des aldéhydes ne possédant pas de carbone asymétrique.

2° Résultats de nos recherches.

Partie expérimentale.

- I. Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde hydratropique. Obtention du diphényl-1-2-propanol-1 (α).
- II. Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phényléthylacétique. Obtention du diphényl-1-2-butanol-1 (α).
- III. Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phénylbenzylacétique. Obtention du triphényl-1-2-3-propanol-1 (α).

Chapitre III. — *Réactions dissymétriques par hydrogénation de certaines cétones.*

1° Hydrogénation catalytique.

Résultats de nos recherches.

2° Hydrogénation au moyen d'organomagnésiens réducteurs.

Résultats de nos recherches.

3° Réductions par le sodium.

Résultats de nos recherches.

Partie expérimentale.

I. Réduction de la méthyldésoxybenzoïne. Obtention du diphényl-1-2-propanol-1 (β).

II. Réduction de l'éthyldésoxybenzoïne. Obtention du diphényl-1-2-butanol-1 (β).

III. Réduction de la benzyldésoxybenzoïne. Obtention du triphényl-1-2-3-propanol-1 (β).

IV. Tentative d'isomérisation des alcools de la série (β) en alcools de la série (α) et réciproquement.

Chapitre IV. — *Aperçu théorique sur les réactions dissymétriques.*

1° Inégalités des vitesses de formation des deux diastéréoisomères.

2° Différences de propriétés des diastéréoisomères.

3° Influence directrice des substituants.

4° Encombrement stérique.

5° Induction asymétrique.

6° Données électroniques.

7° Déformabilité de la molécule cétonique.

DEUXIÈME PARTIE. — Obtention d'un alcool ou de son diastéréoisomère par des réactions ne comportant pas la création de nouveaux centres d'asymétrie.

Chapitre I. — *Généralités sur les réactions ne créant pas de nouveau carbone asymétrique sur des corps qui en possèdent déjà.*

Chapitre II. — *Action des composés organomagnésiens sur certains époxydes.*

Résultats de nos recherches.

Partie expérimentale.

- I. Préparation des oxydes de stilbène et d'isostilbène.
- II. Action du bromure de magnésium éthyle sur les oxydes de stilbène.
- III. Action du chlorure de magnésium benzyle sur les oxydes de stilbène.
- IV. Action des halogénures de magnésium méthyle sur les oxydes de stilbène.

Chapitre III. — *Réduction catalytique de quelques époxydes.*

Résultats de nos recherches.

- I. Hydrogénation catalytique du diphenyl-1-2-époxy-1-2-propane.
- II. Hydrogénation catalytique du triphenyl-1-2-3-époxy-1-2-propane.

Résumé et conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

OBTENTION EXCLUSIVE D'UN ALCOOL OU DE SON DIASTÉRÉOISOMÈRE AU MOYEN DE RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES ; FRÉQUENCE DE CES RÉACTIONS DANS L'ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR CERTAINES CÉTONES

Dans les réactions qui aboutissent à la formation d'un carbone asymétrique, la symétrie est la règle, ce qui provoque la formation d'un racémique ; les seules exceptions observées proviennent de l'emploi de forces dissymétriques (lumière polarisée circulairement, diastases). La dissymétrie paraît au contraire être la règle dans les réactions qui aboutissent à la formation d'un corps à plusieurs carbones asymétriques (à partir de corps déjà asymétriques, ou même à partir de corps symétriques). Dans de telles réactions, on n'obtient donc pas parties égales de tous les diastéréoisomères possibles mais seulement des proportions souvent très inégales d'une partie d'entre eux. Ce fait peut paraître s'expliquer par les propriétés souvent très différentes des divers diastéréoisomères : vitesse de formation, vitesse de réaction, solubilité, stabilité dans le milieu réactionnel, facilité de cristallisation dans les divers solvants. Une telle explication est assurément insuffisante pour embrasser la généralité des réactions dissymétriques dont un très grand nombre abou-

tissent à l'obtention d'un seul des diastéréoisomères possibles; aussi d'autres hypothèses ont-elles été formulées, que nous discuterons dans le chapitre IV.

La première des réactions dissymétriques sur laquelle l'attention des chimistes a été attirée est la fixation de CNH sur le carbonyle de certains sucres: il y a apparition d'un nouveau carbone asymétrique, ce qui donne la possibilité de former deux isomères nouveaux. Cette réaction a été signalée par Fischer et Hirschberger dès 1889 (46 et 45). Sur 8 oses traités par CNH et hydratés en acides, 5 donnent les deux diastéréoisomères possibles et 3 ne livrent qu'un seul produit. C'est dire que l'étude de l'action de CNH sur les aldéhydes ou les cétones déjà asymétriques ne peut prêter à la mise en évidence d'une action stérique constante. Nombreuses sont les réactions de ce genre qui produisent, suivant les corps étudiés et les conditions expérimentales, soit le mélange des stéréoisomères prévisibles, soit l'un ou l'autre seulement d'entre eux: telles sont l'action des halogènes, la fixation des hydracides ou celle des acides hypochloreux ou hypoiodeux, l'action des alcalis, des chlorures d'acide, etc.

D'autres réactions, sans doute moins brutales, paraissent mieux se prêter aux études stéréochimiques parce que les résultats auxquelles elles conduisent sont plus constants et offrent quelque généralité: action des organomagnésiens, hydrogénation et oxydation ménagées. Dans le présent chapitre, nous traiterons de celle de ces réactions dissymétriques qui a donné lieu au plus grand nombre d'exemples cohérents, l'action du réactif de Grignard sur certaines cétones et nous étudierons successivement: 1° l'action des magnésiens sur des cétones possédant déjà au moins un carbone asymétrique; 2° l'action dissymétrique des magnésiens sur des cétones ne possédant pas de carbone asymétrique; 3° l'action des organomagnésiens à carbone asymétrique sur les cétones.

1⁰ ACTION DES MAGNÉSIENS SUR DES CÉTONES POSSÉDANT
DÉJÀ AU MOINS UN CARBONE ASYMÉTRIQUE

a) *Obtention d'un seul des deux alcools tertiaires diastéréoisomères, l'autre alcool étant obtenu dans une réaction du même type.* — En 1924, M. Tiffeneau et J. Lévy [154] ont montré que l'action du bromure de magnésium éthyle sur le phénylacétylcarbinol n'aboutissait pas à la formation d'un corps identique à celui que fournit l'action de l'iodure de magnésium méthyle sur le phénylpropionylcarbinol. Les deux phényléthylméthylglycols ainsi obtenus, chacun avec un bon rendement, sont diastéréoisomères. De semblables couples de réactions permettant l'obtention de l'un ou l'autre diastéréoisomère suivant l'ordre d'introduction des radicaux dans les molécules initiales, ne constituent pas des exceptions; cela ressort nettement de la liste suivante qui comprend une trentaine de couples de diastéréoisomères obtenus à partir de cétones à carbone asymétrique, d' α cétoles ou d' α aminocétones.

Référence	Cétone initiale (1)	Magnésien	P. F. de l'alcool	Rendement (2)
[157]	Méthyldésoxybenzoïne α -méthyl- α '-diphénylacétone	$C^6H^5CH^2MgCl$ C^6H^5MgBr	88 liq.	mauvais (3) id.
[157]	Ethyldésoxybenzoïne α -éthyl- α '-diphénylacétone	$C^6H^5CH^2MgCl$ C^6H^5MgBr	96 111	id. id.

(1) Pour faciliter la lecture, le nom de l'alcool formé n'est pas indiqué; il s'agit, dans chacun des cas, de l'alcool tertiaire qui se forme normalement dans l'action des magnésiens sur les cétones.

(2) Lorsque les auteurs n'indiquent pas les rendements, ceux-ci ont été approximativement calculés quand les indications fournies le permettaient.

(3) Mlle J. Lévy, dans une communication verbale, nous indique que dans les trois premières paires d'exemples, les rendements ont été mauvais et irréguliers par suite de l'énolisation de la cétone dont on retrouvait donc une grande partie inaltérée en fin de réaction.

Référence	Cétone initiale	Magnésien	P. F. de l'alcool	Rende- ment o/o
[157]	Hexyldésoxybenzoïne α -phényl- α hexylacétone	CH^3MgI $\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$	62 liq.	mauvais id.
[156]	Phénylacétylcarbinol Phénylpropionylcarbinol	$\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$ CH^3MgI	83 73	
[156]	Phénylacétylcarbinol Phénylisobutyrylcarbinol	$i\text{-C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$ CH^3MgI	98 124	
[156]	Phénylpropionylcarbinol Phénylbutyrylcarbinol	$\text{C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$ $\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$	94 99	
[156]	Phénylpropionylcarbinol Phénylisobutyrylcarbinol	$\text{C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$ CH^3MgBr	75 113	
[156]	Phénylpropionylcarbinol Phénylvalérylcarbinol	$n\text{-C}^4\text{H}^9\text{MgBr}$ $\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$	88 81	
[156]	Phénylpropionylcarbinol Phényl-1-isohexanol-1-one-2	$i\text{-C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$ $\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$	85 90	
[156]	Phénylbutyrylcarbinol Phénylvalérylcarbinol	$n\text{-C}^4\text{H}^9\text{MgBr}$ $n\text{-C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$	115 91	
[156]	Phénylisopropylcarbinol Phénylbutyrylcarbinol	$n\text{-C}^4\text{H}^9\text{MgBr}$ $i\text{-C}^3\text{H}^7\text{MgBr}$	90 75	
[156] [150] et [104]	Phénylacétylcarbinol (1) Benzoïne	$\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$ CH^3MgI	94 104	95
[156] [3]	Phénylpropionylcarbinol Benzoïne	$\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$ $\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$	105 116	90
[133]	Phénylpropionylcarbinol (actif)	$\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$	89	
[104]	Benzoïne (active)	$\text{C}^2\text{H}^5\text{MgBr}$	97	

(1) Pourtant Daniloïff [31] a isomérisé l'aldéhyde benzylglyoxylique en phénylacétylcarbinol qu'il a identifié par le point de fusion du produit de sa réaction avec $\text{C}^6\text{H}^5\text{MgBr}$. Or le point de fusion indiqué (F. 104) est celui du diastéréoisomère du glycol isolé par M. Tiffeneau et J. Lévy dans cette même réaction; Daniloïff n'a d'ailleurs pas effectué d'identification directe ni d'analyse de son produit: il s'est borné à indiquer que l'oxydation chromique fournissait de l'acide benzoïque et de l'acétophénone.

Référence	Cétone initiale	Magnésien	P. F. de l'alcool	Rendement o/o
[133]	Phénylphénacétylcarbinol (actif)	C^6H^5MgBr	125	50
[135]	Benzoïne (active)	$C^6H^5CH^2MgBr$	183	65
[156]	Phénylbutyrylcarbinol Diphényl-1-3-acétylcarbinol	$C^6H^5CH^2MgCl$ C^3H^7MgBr	115 liq.	
[77]	Phényl-1-pentanol-1-one-2 Phényl-1-méthyl-3-butanol-1-one-2	$i-C^3H^7MgBr$ $n-C^3H^7MgBr$	95 119	25 15
[77]	Phényl-1-pentanol-1-one-2 Phényl-1-méthyl-4-pentanol-1-one-2	$i-C^4H^9MgBr$ $n-C^3H^7MgBr$	100 111	30 20
[77]	Phényl-1-méthyl-3-butanol-1-one-2 Phényl-1-méthyl-4-pentanol-1-one-2	$i-C^4H^9MgBr$ $i-C^3H^7MgBr$	111 liq.	12
[77]	Phényl-1-hexanol-1-one-2 Phényl-1-méthyl-4-pentanol-1-one-2	$i-C^4H^9MgBr$ $n-C^4H^9MgBr$	111 83	30
[77]	Phényl-1-butanol-1-one-2 Diphényl-1-4-butanol-1-one-2	$C^6H^5CH^2CH^2MgBr$ C^3H^5MgBr	92 93	40
[77]	Phényl-1-pentanol 1-one-2 Diphényl-1-4-butanol-1-one-2	$C^6H^5CH^2CH^2MgBr$ $n-C^3H^7MgBr$	119 106	50 30
[168]	Anisyl-1-butanol-1-one-2 Anisyl-1-pentanol-1-one-2	C^3H^7MgBr C^3H^5MgBr	91 79	25 30
[168] et [98]	Anisyl-1-butanol-1-one-2 Anisyl-1-hexanol-1-one-2	C^4H^9MgBr C^3H^5MgBr	74 66	40 30
[168]	Anisyl-1-butanol-1-one-2 Anisoylphénylcarbinol	C^6H^5MgBr C^3H^5MgBr	93 104 ⁽¹⁾	34 25

(1) Le point de fusion, 112°, indiqué par les auteurs est celui du glycol $CH^3O.C^6H^4(C^2H^5)COH.CHOH.C^6H^5$; Julian et Passler [76] ont montré que la benzoïne initiale était $CH^3O.C^6H^4.CHOH.CO.C^6H^5$ et non pas $CH^3OC^6H^4CO.CHOH.C^6H^5$. L'emploi de cette dernière conduit au glycol F. 104.

Référence	Cétone initiale	Magnésien	P. F. de l'alcool	Rendement o/o
[168]	Anisyl-1-butanol-1-one-2	C ⁶ H ⁵ MgBr	90	30
	Anisylbenzoylcarbinol	C ² H ⁵ MgBr	112	25
[168]	Phénylanisoylcarbinol	C ⁶ H ⁵ MgBr	155	50
	Benzoïne	<i>p</i> -anisyl MgBr	203	
[159]	Phényl-1-amino-2-propa- none-1	<i>p</i> -tolyl MgBr	65	30
	Tolyl-1-amino-2-propa- none-1	C ⁶ H ⁵ MgBr	95	25
[159]	Phényl-1-amino-2-propa- none-1	anisyl MgBr	77	15
	Anisyl-1-amino-2-propa- none-1	C ⁶ H ⁵ MgBr	74	
[159]	Tolyl-1- <i>p</i> -amino-2-propa- none-1	anisyl MgBr	90	30
	Anisyl-1-amino-2-propa- none-1	<i>p</i> -tolyl MgBr	84	31

b) *Obtention d'un alcool cristallisé paraissant l'unique alcool tertiaire fourni par la réaction.* — La liste précédente est formée presque exclusivement par les exemples qui ont été observés par M. Tiffeneau et Mlle Lévy, seuls ou avec leurs collaborateurs dans le but de généraliser leur méthode d'obtention de couples de diastéréoisomères. En parcourant la littérature chimique, on trouve une foule d'exemples de réactions sur des cétones à carbone asymétrique, actives ou racémiques, possédant ou non d'autres fonctions que la fonction cétonique et qui aboutissent à l'isolement d'un alcool tertiaire cristallisé. Certains auteurs s'étonnent de n'avoir trouvé qu'un seul alcool alors que l'existence de deux diastéréoisomères était prévisible, d'autres auteurs n'ont pas fait cette remarque. La liste suivante apporte un certain nombre d'exemples, choisis dans des domaines assez divers de la chimie, de cétones à carbone asymétrique qui donnent un alcool tertiaire cristallisé, lorsqu'on les traite par un dérivé organomagnésien.

Référence	Cétone initiale	Magnésien	P. F. de l'alcool	Rendement o/o
[153]	propioïne	C^6H^5MgBr	49	très bon
[153]	butyroïne	C^6H^5MgBr	59	
[104]	<i>l</i> -benzoïne	CH^3MgI	81	
[163]	benzoïne	<i>i</i> - C^3H^7MgBr	107	
[163]	benzoïne	<i>i</i> - $C^5H^{11}MgBr$	127	90
[71]	benzoïne	allyl MgBr	89	84
[120]	<i>l</i> -benzoïne	$C^6H^5CH^2MgCl$	159	90
[122]	benzoïne	$C^6H^5(CH^2)^2MgBr$	147	93
[122]	benzoïne	$C^6H^5(CH^2)^3MgBr$	100	71
2	benzoïne	<i>p</i> -tolyl MgBr	168	90
3	benzoïne	α -naphtyl MgBr	198	75
[122]	benzoïne	cyclohexyl MgBr	159	80
[30]	dodécabenzoïne	C^6H^5MgBr	163	81
[168]	anisoïne	C^6H^5MgBr	111	57
[120]	<i>p</i> -anisoïne	C^6H^5MgBr	163	63
[145]	triphénylcyclobutanone	CH^3MgI	132	80
[145]	diphénylcéténecyclopentadiène	CH^3MgI	130	87
[108]	diméthyl-3-5-céto-1-cyclohexène-2	allyl MgBr	28-31	76
[108]	méthyl-3-isobutyl-5-céto-cyclohexène-2	allyl MgBr	50-52	95
[126] et [140]	<i>p</i> méthylcyclohexanone ⁽¹⁾	CH^3MgI	50	98
[105]	m.-méthylcyclohexanone	C^6H^5MgBr	61	excellent
66	acétylméthylcyclohexanol actif	CH^3MgI	64	
[84]	acétyldiméthylcyclohexanone	CH^3MgI	88	très bon
[29]	dibenzylcyclohexanone (F. 55)	CH^3MgI	88	
[29]	dibenzylcyclohexanone (F. 122)	C^6H^5MgBr	110	excellent
[115]	Fenchone	CH^3MgI	58	
[111]	α -aminopropiophénone	CH^3MgI	82	45
[111]	α -aminopropiophénone	$C^6H^5CH^2MgCl$	235	45
[111]	α -aminopropiophénone	α -naphtyl MgBr	165	45
[96]	désylamine	CH^3MgI	109	30
[99]	<i>l</i> -désylamine	CH^3MgI	73	45
[103]	désylamine	C^2H^5MgI	224	90
[100]	désylamine	<i>p</i> -tolyl MgBr	149	60
[99]	désylamine	<i>p</i> -anisyl MgBr	161	30
[99]	<i>d</i> -désylamine	<i>p</i> -anisyl MgBr	146	mauvais
[96]	désylamine	α -naphtyl MgBr	191	40
[99]	<i>d</i> -désylamine	α -naphtyl MgBr	177	50
[110]	diphényl-1-4-amino-1-butanone-2	$C^6H^5CH^2MgCl$	251	80
[110]	diphényl-1-4-amino-1-butanone-2	<i>p</i> -tolyl MgBr	218	60
[110]	diphényl-1-4-amino-1-butanone-2	α -naphtyl MgBr	165	50

(1) Cette cétone ne possède pas de carbone asymétrique, mais, étant cyclique, elle donne lieu à l'isomérisie *cis-trans*. Sabatier et Mailhe ont fait agir d'autres magnésiens sur la même cétone; les produits obtenus sont liquides et les rendements sont mauvais car il y a réduction ou émolisation.

c) *Obtention d'un alcool liquide paraissant l'unique alcool tertiaire fourni par la réaction.* — La pureté des produits liquides étant souvent sujette à caution, il est difficile d'affirmer que l'alcool isolé est exempt de son diastéréoisomère. Pourtant les auteurs qui ont pratiqué les réactions dont la liste suit, semblent avoir considéré les alcools qu'ils ont obtenus, comme des espèces chimiques définies.

Référence	Cétone	Radicaux fixés	Rendements o/o
[168] [140] [113]	anisofne o-méthylcyclohexanone o-méthylcyclohexanone	CH ³ CH ³ C ² H ⁵ — C ³ H ⁷ tert. C ⁴ H ⁹ — i-C ⁵ H ¹¹ cyclohexyl	65 excellent mauvais
[113]	m-méthylcyclohexanone	C ² H ⁵ — i-C ⁴ H ⁹ i-C ⁵ H ¹¹ -cyclohexyl	bons
[113] [126] et 140]	m-méthylcyclohexanone m-méthylcyclohexanone	C ⁶ H ⁵ CH ² CH ³	mauvais
[172]	m-méthylcyclohexanone active	CH ³ — C ² H ⁵ — C ³ H ⁷	50 à 90
[173]	méthyl-1-cyclopentanone-3 (active)	CH ³ — C ² H ⁵	80
[172]	menthone (active)	CH ³	80
[172]	fenchone (active)	CH ³	80
[65] [108]	camphre (actif) méthyl-3-éthyl (ou propyl ou butyl)-5-céto-1-cyclohexène-2	C ⁶ H ⁵ — C ⁶ H ⁵ CH ² CH ² = CH — CH ²	90 99
[116] [116] [116] [116]	hexylacétylcarbinol hexylpropionylcarbinol (1) hexylbutyrylcarbinol hexylbenzoylcarbinol	C ² H ⁵ CH ³ CH ³ CH ³	90 46
(1) Diastéréoisomère du précédent ?			

d) *Obtention simultanée des deux alcools diastéréoisomères.* — Récemment M. Tiffeneau, J. Lévy et E. Ditz [160] ont montré que l'action de BrMgC⁶H⁵ sur l'éthylcampholénylecétone donnait un mélange d'alcools diastéréoisomères et que l'action de BrMgC²H⁵ sur la phénylcampholénylecétone

donnait naissance aux mêmes alcools mais en proportion inverse. Ces auteurs pensent, conformément aux idées de Freudenberg et de Kuhn, concernant le pouvoir rotatoire, que l'action exercée par le carbone asymétrique s'atténue avec la distance qui le sépare du carbone réactionnel. Dans le cas des cétones campholéniques, le carbone asymétrique est en β par rapport au carbonyle, tandis que dans la plupart des exemples cités dans les paragraphes précédents et aboutissant à la formation d'un seul alcool, CO et le carbone asymétrique sont en position vicinale α . Les résultats obtenus par McKenzie et ses collaborateurs [94, 95 : 101, 102, etc.] peuvent être interprétés de façon semblable : l'action des organomagnésiens sur les benzoylformiates de bornyle ou de menthyle ne serait dissymétrique que légèrement, en raison de la distance qui sépare le CO du carbone asymétrique introduit par l'alcool actif. De fait, la saponification ménagée de ces esters livre bien un acide légèrement actif indiquant que les proportions d'acides droit et gauche formées sont inégales.

On doit s'attendre, par contre, si ce mode de raisonnement est susceptible d'être généralisé, à ce que toutes les réactions où le carbone asymétrique n'est pas en α par rapport à la fonction cétonique, donnent un mélange de diastéréoisomères. Il existe un certain nombre d'exceptions apparentes à cette règle qui peuvent être groupées en deux catégories : 1^o parfois, il s'agit d'alcools liquides (Rupe) mais ceux-ci pourraient être des mélanges de diastéréoisomères non séparables par distillation ; 2^o d'autres fois, il s'agit de cétones cyclaniques pour lesquelles on devrait s'attendre à l'isolement d'un mélange d'isomères cis et trans. Nous pensons toutefois, en nous inspirant des idées de Vavon, que la présence du cycle donne une importance particulière à l'encombrement stérique des radicaux substituants et qu'à lui seul, ce facteur est susceptible de justifier la formation d'un alcool unique.

2° ACTION DISSYMÉTRIQUE DES MAGNÉSIENS SUR DES CÉTONES NE POSSÉDANT PAS DE CARBONE ASYMÉTRIQUE

La possibilité d'obtention de diastéréoisomères est liée à la présence d'au moins deux carbones asymétriques. La plupart des exemples que nous avons rencontrés appartiennent au groupe des dicétones; un glycol bitertiaire unique et souvent cristallisé paraît être le seul des produits normaux de réaction. Ce résultat s'explique si l'on admet que le réactif organomagnésien attaque successivement les deux carbonyles cétoniques; le carbone asymétrique qui naît lors de l'attaque du premier carbonyle rend asymétrique l'attaque du deuxième, il se formerait donc intermédiairement un cétol. La liste d'exemples qui va suivre corrobore donc les listes des paragraphes précédents puisqu'elle confirme que l'action des magnésiens sur les cétones à carbone asymétrique ne fournit qu'un seul alcool. La formation intermédiaire du cétol paraît d'autant plus vraisemblable que des cétoles ont souvent été isolés lorsque les magnésiens ne se trouvaient pas en fort excès par rapport à la dicétone. Ainsi, l'action de IMgCH_3 sur le benzile peut s'arrêter au stade méthyl-benzoïne [129]. L'action du dibenzoylméthane sur BrMgC^6H_5 fournit la triphényl-1-1-3-propanol-1-one-2 [166], il y a éno-lisation et l'on ne peut obtenir le glycol [143]. Dans certains cas, la réaction est franchement anormale, par suite d'une transposition; ainsi l'action du magnésien de l'*o*-tolyle sur le benzile conduit au diphenyl-1-1-*p*-tolyl-2-éthanol-1 [134]. Seule paraît tout à fait exceptionnelle la réaction du chlorure de magnésium benzyle sur le benzile qui a fourni à Orskhoff [118] les deux pinacols diastéréoisomères $F. = 215^\circ$ et 167° . Pourtant dans cette réaction, le cétol



a pu être isolé et l'action de BrMgC^6H_5 sur ce corps fournit

également les deux pinacols [8]. Il reste néanmoins possible que les deux corps isolés ne soient pas des diastéréoisomères mais simplement des isomères ou des corps de formules centésimales voisines, car l'on pourrait concevoir de nombreuses réactions secondaires aboutissant à la formation de dérivés de l'indane, ou d'époxydes-alcools ou de produits de transposition, etc...⁽¹⁾.

Référence	Dicétone	Radical fixé	P. F. du glycol	Rendement o/o
[124]	diacétyle	C ² H ⁵	51	
[124]	diacétyle	C ³ H ⁷	62	
[156]	diacétyle ⁽¹⁾	C ⁶ H ⁵	121	
[129]	benzile	CH ³	116	
[2 et 3]	benzile	<i>p</i> -tolyl	163	50
[5]	benzile	<i>p</i> -phénétol	141	41
[164]	<i>p</i> -anisile	C ⁶ H ⁵	170	65
[121]	<i>p</i> -anisile	<i>p</i> -bromotoluène	132	
[5]	<i>p</i> -anisile	<i>m</i> -bromotoluène	144	46
[5]	<i>p</i> -anisile	<i>p</i> -chlorobenzène	181	47
[7]	anisile	α -naphtyl	156	
[5]	<i>p</i> -tolile	<i>p</i> -chlorobenzène		48
[167]	tétraméthylidicétocyclobutane	C ² H ⁵	128	excellent
[142]	<i>p</i> -phénylènedibiphényldicétone	C ⁶ H ⁵ ou naphtyl	crist.	bon
[20]	diphensuccindanedione	CH ³ ou C ² H ⁵ ou C ⁶ H ⁵ CH ²	crist.	bon
[19]	diphensuccindanedione	<i>o</i> -bromoanisol	207	
[21]	diphensuccindanedione	α ou β naphtyl	crist.	

(1) Johlin [74] qui avait effectué cette réaction antérieurement a isolé non ce glycol F. 121° mais le même glycol F. 116° que celui obtenu par lui dans l'action de IMgCH³ sur le benzile. Ce résultat surprenant n'a pu être reproduit.

Une autre possibilité d'obtention de diastéréoisomères à partir de cétones ne possédant pas de carbone asymétrique est de les faire réagir sur des dérivés dimagnésiens. De telles réactions ne paraissent pas s'effectuer de façon dissymétri-

(1) Mlle J. Lévy et nous-mêmes étudions actuellement ce problème.

que ; le dimagnésien de l'acétylène, agissant sur l'acétophénone, a fourni à Dupont [41] un mélange de glycols F. 163° et F. 126°.

3° ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS A CARBONE ASYMÉTRIQUE SUR LES CÉTONES

Devant le nombre restreint d'exemples connus, il est difficile de dire si l'asymétrie du réactif exerce une action sur le corps réagissant. Rupe et Walraven [137] étudiant l'action du magnésien du bromure du phényl-3-butane sur la méthyléthylcétone ou sur la *d*-méthyl-3-cyclohexanone-1 n'ont obtenu qu'un seul alcool, liquide il est vrai. Ces auteurs ont vérifié que l'action de ce même magnésien mais optiquement actif sur la même cétone active ne donne bien qu'un seul alcool. Davies [35 et 36] et ses collaborateurs, ont fait agir les magnésiens du bromure de β -méthylbutyle, d'amyle ou d'isoamyle sur diverses cétones, ils n'ont obtenu que des alcools liquides et avec de mauvais rendements. Nous n'avons pas rencontré d'autres exemples d'action de magnésiens à carbone asymétrique sur les cétones ayant fourni l'alcool tertiaire normalement attendu. Ajoutons toutefois que, si l'action des dimagnésiens sur les cétones se fait avec production intermédiaire d'un monomagnésien à carbone asymétrique, celui-ci agirait de façon symétrique sur les cétones puisque dans ce cas les deux glycols diastéréoisomères ont pu être isolés (voir la fin du paragraphe précédent).

En résumé, la lecture d'un grand nombre de mémoires nous a montré que l'action des réactifs organomagnésiens sur des cétones possédant un carbone asymétrique voisin de leur carbonyle, est une réaction dissymétrique ; l'un seulement des deux alcools diastéréoisomères théoriquement prévisibles peut être isolé dans ces réactions. L'action des organomagnésiens sur les dicétones aboutit généralement à

l'isolement d'un seul des pinacols prévisibles, grâce sans doute à la formation intermédiaire d'un α céto à carbone asymétrique. Dans certains cas où le carbone asymétrique n'est pas au voisinage direct du carbonyle, les deux alcools diastéréoisomères ont pu être isolés mais en proportions inégales. Il est possible, dans ces diverses catégories de réactions, d'obtenir l'un ou l'autre des alcools diastéréoisomères en intervertissant l'ordre d'introduction des radicaux dans les molécules initiales.

CHAPITRE II

RÉACTIONS DISSYMMÉTRIQUES DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR CERTAINS ALDÉHYDES

Il nous a paru logique que les aldéhydes à carbone asymétrique se comportent, vis-à-vis du réactif de Grignard, de la même façon que les cétones, c'est-à-dire qu'elles fournissent un alcool unique. Nos recherches bibliographiques, à ce sujet, ayant été peu fructueuses, nous avons pensé que la réaction valait d'être étudiée expérimentalement. Dans ce chapitre, nous traiterons donc successivement des renseignements bibliographiques et de nos résultats personnels ; enfin, nous indiquerons le protocole de nos recherches dans la partie expérimentale.

1^o DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

a) *Action des organomagnésiens sur les aldéhydes à carbone asymétrique.* — De telles réactions ont été assez rarement employées et bien souvent les rendements en alcool secondaire sont faibles car il peut y avoir déshydratation, polymérisation, réactions secondaires ; dans tous les cas que nous avons rencontrés, un seul des alcools théoriquement prévisibles a été isolé.

Référence	Aldéhyde	Radical fixé	P. F. de l'alcool	Rendement o/o
[49]	α -méthylbutanal	C^2H^5	liq.	
[50]	acétaldol	CH^3 ; C^2H^5	liq.	70
[50]	acétaldol	C^6H^5	73,5	15
[50]	propionaldol	CH^3 ; C^2H^5 ; C^6H^5	liq.	70
[1]	aldolacétopropionique	CH^3 ; C^2H^5 ; C^3H^7	liq.	mauvais
[63]	dibutanal	CH^3 ; C^2H^5	liq.	75
[80]	aldéhyde bromovalérique	C^2H^5	liq.	mauvais
[80]	bromoanthol	CH^3	liq.	mauvais
[136]	tétraméthylcyclobutane-formaldéhyde	CH^3	liq.	60
[136]	tétraméthylcyclobutane-formaldéhyde	C^6H^5	55	
[153]	aldéhyde hydratropique	C^2H^5	liq.	
[86]	aldéhyde hydratropique	C^3H^7	liq.	60 ⁽¹⁾
—	—	<i>i</i> - C^3H^7	liq.	30
—	—	C^4H^9	liq.	55
—	—	<i>i</i> - C^4H^9	liq.	50
—	—	C^6H^5 — CH^2	73	
[86]	aldéhyde phényléthylacétique	C^3H^7	liq.	80
—	—	<i>i</i> - C^3H^7	liq.	60
—	—	C^4H^9	45	50
—	—	C^6H^5 — CH^2	74	
[162]	aldéhyde α -dibenzoylglycérique	C^6H^5	liq.	

(¹) Il s'agit des rendements en produits bruts. Les alcools secondaires ainsi formés n'étaient, pour les auteurs, que des produits intermédiaires, dans la préparation des cétones correspondantes. Ces opérations sont actuellement reprises par nous en collaboration avec P. Jullien et étudiées dans le but de voir si elles ne livrent effectivement qu'un seul des diastéréoisomères possibles.

b) *Action dissymétrique des organomagnésiens sur des aldéhydes ne possédant pas de carbone asymétrique.* — La possibilité de réaction dissymétrique est liée à la formation d'au moins deux carbones asymétriques, au cours de l'opération. La plupart des exemples que nous avons pu rencontrer dans cette catégorie sont empruntés aux dialdéhydes et aux cétones-aldéhydes. La difficulté d'obtenir ces corps à l'état de monomère anhydre est grande, aussi les réactions prati-

quées sont-elles peu nombreuses. Dans tous les cas, elles aboutissent à l'obtention d'un seul des deux glycols théoriquement prévisibles; les auteurs cités ont tous cherché, mais en vain, à mettre en évidence le glycol stéréoisomère parmi les produits de réaction.

Référence	Aldéhyde	Radical fixé	Point de fusion	Rendement o/o
[47] et [171]	glyoxal	C ⁶ H ⁵	120	44
[171]	glyoxal	<i>o</i> -tolyl	116	
[171]	—	<i>p</i> -tolyl	162	
[26]	—	cyclohexyl	153	mauvais
[47]	méthylglyoxal	C ⁶ H ⁵	102	bon

Comme dans le cas des dicétones, il nous paraît logique d'admettre pour expliquer ces réactions dissymétriques, qu'il se forme un corps intermédiaire à carbone asymétrique (aldéhyde-alcool ou cétone-alcool), ce qui fait rentrer ces réactions dans le cadre du précédent paragraphe. L'isolement de ces corps intermédiaires n'a pas été tenté.

Une autre possibilité d'obtention de diastéréoisomères à partir d'aldéhydes ne possédant pas de carbone asymétrique est de les faire agir sur des composés dimagnésiens. Dupont [41] a fait agir certains aldéhydes CH³.CHO (¹), C⁶H⁵.CHO, CCl³.CHO, sur le dimagnésien de l'acétylène et dans chacun des cas il a pu obtenir les deux glycols diastéréoisomères. Ce résultat montre qu'un magnésien, même à carbone asymétrique, n'agit pas de façon dissymétrique sur le carbonyle aldéhydique (un tel magnésien pourrait se former intermédiairement par réaction d'une seule des fonctions MgX sur l'aldéhyde).

(¹) Cette réaction avait été antérieurement effectuée par Iositch [75] et avait fourni une huile; G. Dupont a montré qu'elle était formée par le mélange des glycols diastéréoisomères.

2^o RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Si l'on excepte les recherches sur le glyoxal, aucune des réactions précédemment citées n'a été étudiée dans un but stéréochimique. Dans nos travaux, nous n'avons jamais obtenu qu'un seul des alcools prévisibles, mais nous avons soigneusement recherché la présence de son diastéréoisomère. Le meilleur procédé pour rechercher cet isomère est de bien connaître ses propriétés et ses dérivés et pour cela il faut l'avoir isolé préalablement dans d'autres réactions. Pour des raisons théoriques qui ont été exposées dans l'Introduction nous avons pensé que la réduction de certaines cétones, d'une part, la réduction ou l'action des organomagnésiens sur certains époxydes d'autre part, nous permettraient d'arriver à ce résultat. Aussi les réactions que nous avons étudiées sont-elles peu nombreuses et choisies de façon à ce que l'alcool diastéréoisomère soit facilement accessible par les réactions ci-dessus. Certains essais ont été abandonnés parce que les résultats obtenus manquaient de sécurité aussi bien en ce qui concerne l'action du réactif de Grignard sur les aldéhydes que dans la réduction des cétones. Les trois réactions dont l'étude va suivre ont donné des résultats parfaitement cohérents :

I. *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde hydratropique.* — Cette réaction a déjà été effectuée par M. Tiffeneau [149] et conduit à l'obtention d'un alcool liquide, le diphényl-1-2-propanol-1 (α) ⁽¹⁾. Nous avons préparé divers dérivés cristallisés de cet alcool et nous n'avons

(1) Nous adoptons la nomenclature proposée par M. Tiffeneau et J. Lévy selon laquelle les deux alcools diastéréoisomères sont nommés d'après leur mode de formation ; la lettre α est affectée à l'alcool préparé à partir du corps à poids moléculaire le plus bas, l'alcool diastéréoisomère est alors désigné par la lettre β .

pu mettre en évidence la présence de l'alcool diastéréoisomère préparé par réduction de la méthyl-désoxybenzoïne.

II. *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phényléthylacétique.* — Cette réaction permet d'obtenir du diphenyl-1-2-butanol-1 (α) liquide, dont divers dérivés cristallisés ont pu être préparés. Nous n'avons pu retrouver parmi les produits de réaction, l'alcool diastéréoisomère qui avait été obtenu par réduction de l'éthyl-désoxybenzoïne.

III. *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phénylbenzylacétique.* — Cette réaction a déjà été effectuée par nous en collaboration avec M. Tiffeneau et J. Lévy et publiée dans une brève note [161]; elle permet d'obtenir du triphényl-1-2-3 propanol-1 (α) cristallisé (F. 92^0) absolument exempt de son diastéréoisomère (F. 87^0) obtenu par réduction de la benzyldésoxybenzoïne.

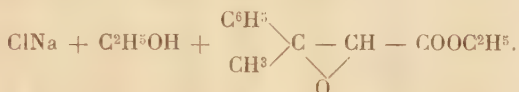
IV. *Essai infructueux.* — Nous avons condensé l' α bromure de magnésium naphtyle avec l'aldéhyde hydratopique. Après décomposition et élimination du naphtalène par entraînement à la vapeur, il reste une huile qui se décompose partiellement lorsqu'on la distille dans le vide (E. 215^0 sous 2 mm.); cette huile est incristallisable, ne donne ni phényluréthane ni ester acétique cristallisé; sa formule de combustion ne correspond pas à celle du carbinol cherché.

En résumé, l'action des organomagnésiens sur les aldéhydes à carbone asymétrique, aussi bien que sur le glyoxal et le méthylglyoxal conduit à l'obtention d'un alcool unique. A la liste assez restreinte des exemples bibliographiques, nous avons ajouté trois exemples particulièrement étudiés et nous avons constaté l'absence dans les produits de réaction, de l'alcool diastéréoisomère préparé par ailleurs.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — ACTION DU BROMURE DE MAGNÉSIUM PHÉNYLE
SUR L'ALDÉHYDE HYDRATROPIQUE.OBTENTION DU DIPHÉNYL-1-2-PROPANOL-1 (α).

a) *Préparation de l'aldéhyde hydratropique (phényl-2-propanal-1)* $C^6H^5(CH^3)-CH-CHO$. — Cet aldéhyde s'obtient aisément par décarboxylation et isomérisation de l'acide glycidique correspondant, obtenu lui-même par condensation de l'acétophénone avec le chloracétate d'éthyle en présence de sodium, d'amidure ou d'éthylate de sodium.



L'amidure que nous avons employé (méthode de Claisen [28]) nous a toujours conduit à une réaction incomplète, avec formation de glycocollate d'éthyle. Les résultats les meilleurs ont été obtenus par emploi d'éthylate de sodium sec (méthode de Darzens [33]). Le mélange de 80 g. (2/3 mol.) d'acétophénone, de 75 g. (2/3 mol.) de monochloracétate d'éthyle et de 200 cm³ d'éther anhydre est additionné d'une mol. d'éthylate sec. On obtient 55 g. de glycidate d'éthyle ($E = 140^0-155^0$ sous 17 mm.). Cet ester est saponifié par l'éthylate de Na (6 g. Na dans 100 cm³ d'alcool), et l'acide glycidique est libéré par SO^4H^2 (13 g.). Distillé dans le vide, il fournit l'aldéhyde hydratropique qui passe vers 85^0-90^0 sous 18 mm. L'aldéhyde est distillé à nouveau à la pression ordinaire ($E : 198^0-200^0$). On obtient ainsi environ 30 g. d'aldéhyde, soit un rendement de 23 o/o.

b) *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde hydratropique.* — Le magnésien est préparé suivant

la méthode classique par addition lente d'une solution éthérée de bromobenzène (1 mol.) à du Mg (1 mol.), l'opération dure environ une journée. Le produit de la réaction est titré par iodométrie et additionné de la quantité théorique d'aldéhyde en solution éthérée. La réaction, quoique nette, n'est pas vive. Après une nuit de repos, le produit est chauffé modérément au bain-marie pendant 2 heures puis refroidi et versé sur de la glace. La magnésie est dissoute dans une quantité suffisante de SO^4H^2 à 20 o/o. La liqueur acide est épuisée plusieurs fois à l'éther, les éthers sont lavés à l'eau alcaline puis à l'eau et évaporés. Le résidu est soumis à l'action de la vapeur d'eau bouillante pendant 4 heures environ ce qui entraîne l'excès de $\text{C}^6\text{H}^5\text{Br}$, du phénol (formé par oxydation pendant la réaction) du diphenyle (dû à une réaction de Wurtz entre Mg et l'arylhalogène) et une partie des produits éthyléniques dus à une déshydratation partielle de l'alcool au cours de la préparation. Le liquide non entraîné est épuisé à l'éther, l'éther est séché et évaporé. Le résidu est distillé dans le vide. La presque totalité du produit passe à un point fixe (180^0 - 182^0 sous 17-18 mm.). A partir de 11 g. d'aldéhyde hydratopique, nous avons obtenu 12 g. d'alcool soit un rendement de 65 o/o en produit pur.

c) *Identification du diphenyl 1-2-propanol - 1 (2) et principaux dérivés.* — L'analyse, l'oxydation et la déshydratation permettent l'identification de l'alcool; au contraire la phényluréthane, le dérivé chloré, l'ester acétique servent à distinguer les deux stéréoisomères.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 85,04; H, 7,2. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{16}\text{O}$: C, 84,90; H, 7,55.

1° *Oxydation.* — A une mol. d'alcool secondaire (2 g.) dissoute dans de l'acide acétique cristallisable, on ajoute 2/3 de mol. de CrO^3 en solution acétique au dixième. On porte 1/4 d'heure au bain-marie, on jette dans l'eau. Par

épuisement à l'éther, en milieu acide, on isole une huile qui cristallise spontanément et qui est constituée par de la méthyl-désoxybenzoïne F. 53°, identifiée par point de fusion du mélange avec un échantillon préparé par ailleurs.

2° *Deshydratation*. — Le diphenylpropanol a été déshydraté par distillation, à la pression ordinaire en présence, soit de ponce sulfurique, soit de SO^2KH , comme l'indique Gauthier [52]. Dans les 2 cas, on obtient une huile, au sein de laquelle apparaissent bientôt des cristaux. Ceux-ci ont été placés sur plaqué poreuse et recristallisés dans l'alcool. Ils fondent à 81° et ont été identifiés par point de fusion mélangé, au méthylstilbene. L'huile résiduelle n'a pu être identifiée: distillée dans le vide elle ne passe pas à point fixe, elle est vraisemblablement constituée par plusieurs isomères.

3° *Phényluréthane*. — Dilué dans l'éther de pétrole et additionné d'isocyanate de phényle, le diphenylpropanol donne en 24 heures une phényluréthane qui, séparée de la diphenylurée par traitement à CH^3CO , et recristallisée dans l'alcool, fond à 116°.

4° *Dérivé chloré*. — Ce corps avait déjà été préparé par M. Tiffeneau [149] par action de Cl^5P sur l'alcool: le produit obtenu avait même point de fusion que celui formé par F. Muller [112] par action de Cl^5P sur l'alcool obtenu par réduction de la méthyl-désoxybenzoïne. Pour tâcher d'éviter l'isomérisation possible par Cl^5P , nous avons effectué la chloruration par le procédé, plus doux, de Darzens [34]. 2 g. d'alcool ont été additionnés de 2 cm³ de pyridine et peu à peu de 1,5 g. de SOCl^2 . La réaction est très vive. Après 1/2 heure de repos, on chauffe pendant 15-30 minutes vers 100°. Après évaporation du solvant, il reste une huile visqueuse qui cristallise facilement par addition d'une goutte de benzine et d'éther de pétrole. Les cristaux obtenus fondent au même point (F. 140°) que ceux obtenus par action de Cl^5P .

Analyse. — Dosage du Cl par la méthode de Sabetay. Trouvé o/o : Cl, 14,9. Calculé : 15,4.

5^o *Acétylation.* — 2 g. de diphenylpropanol sont chauffés à ébullition pendant 5 heures avec 60 g. de chlorure d'acétyle en présence d'une trace d'acétate de sodium fondu. Le produit de réaction est jeté dans l'eau et épuisé à l'éther. Les éthers sont neutralisés, lavés, séchés et distillés. Le résidu, laissé quelques jours à la glacière, abandonne des cristaux. L'huile résiduelle a été distillée dans le vide et passe sans point fixe. Son indice d'acétyle ne correspond pas à un produit totalement acétylé, il y a eu déshydratation partielle et formation de méthylstilbène dont quelques cristaux se déposent à la longue. Les cristaux d'ester acétique isolés directement ont été recristallisés dans l'alcool, ils fondent à 101^o et ont été identifiés aux cristaux donnés dans les mêmes conditions par le diphenylpropanol β .

II. — ACTION DU BROMURE DE MAGNÉSIUM PHÉNYLE SUR L'ALDÉHYDE PHÉNYLÉTHYLACÉTIQUE.

OBTENTION DU DIPHÉNYL-1-2-BUTANOL-1 (β)

a) *Préparation de l'aldéhyde phényléthylacétique (phényl-2-butanal-1)* $C^6H^5(C^2H^5) \cdot CH \cdot CHO$. — Cette préparation a été calquée sur celle de l'aldéhyde hydratropique exposée plus haut. De l'éthylate de Na sec, préparé à partir de 20 g. Na (1 mol. 1/2) a été ajouté au mélange d'ester monochloracétique 71 g. (1 mol.), de propiophénone 78 g. (1 mol.) et d'éther anhydre 200 cm³. On obtient 53 g. d'ester glycidique (E. : 155^o-165^o sous 35 mm.). La saponification est effectuée par addition de 6 g. de Na, dissous dans 100 cm³ d'alcool et l'acide glycidique est libéré par SO^4H^2 (13 g.). Distillé dans le vide, il fournit l'aldéhyde phényléthylacétique qui passe vers 120^o sous 35 mm. On obtient ainsi une trentaine de grammes d'aldéhyde soit un rendement de 35-40 o/o.

b) *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phényléthylacétique.* — Du bromobenzène, fraîchement redistillé, est dilué dans de l'éther anhydre et ajouté lentement et en agitant à du Mg en copeaux. Le dérivé organomagnésien est titré par iodométrie et additionné de la quantité théorique d'aldéhyde phényléthylacétique, soit 11 g., 4. La réaction n'est pas très vive, analogue à celle du même réactif sur l'aldéhyde hydratropique.

Le produit de la réaction est abandonné à lui-même pendant une nuit et chauffé ensuite, modérément pendant 2 heures. Après refroidissement, le liquide contenant des cristaux de complexe est décomposé en le versant sur de la glace et la magnésie formée est dissoute dans SO^4H^2 à 10 o/o. Le liquide clair est épuisé plusieurs fois à l'éther, les éthers sont neutralisés, lavés et distillés. L'huile résiduelle est soumise à l'action d'un courant de vapeur d'eau bouillante. Après 4 heures d'entraînement, la majeure partie des produits entraînables est éliminée, le résidu est épuisé à l'éther; l'éther est séché et distillé. Il reste 12-14 g. d'une huile colorée en jaune. Cette huile soumise à la distillation sous un vide de 18 mm. abandonne de faibles quantités de produits de tête et donne un produit incolore passant à point fixe (183° - 184°) qui constitue le diphénylbutanol. Rendement : 9-10 g. d'alcool soit 55 o/o environ, calculé à partir de la quantité d'aldéhyde employée.

c) *Identification du diphényl-1-2-butanol-1 (α) et principaux dérivés.*

Analyse. — Trouvé o/o : C, 85,06; H, 7,85. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{18}\text{O}$: C, 84,90; H, 7,97.

1° *Oxydation ménagée.* — Le diphénylbutanol en solution acétique a été traité par la solution acétique d'anhydride chromique au bain-marie bouillant. Le produit huileux obtenu cristallise au bout de quelques heures et fournit de l'éthyl-désoxybenzoïne, F. 58° , qui a été identifiée par point de

fusion du mélange avec un échantillon de cette cétone préparée par ailleurs.

2° *Déshydratation*. — La déshydratation par distillation sur ponce sulfurique à la pression ordinaire est facile. On obtient une huile passant sans point fixe et qui ne laisse pas cristalliser d'éthylstilbène. Cette huile fixe très énergiquement le brome, mais les produits bromés ainsi formés sont liquides.

3° *Phényluréthane*. — Mis au contact d'isocyanate de phényle, le diphénylbutanol en solution étheropétrolique donne de la diphénylurée et une phényluréthane, séparables par cristallisation fractionnée dans l'alcool méthylique où la diphénylurée est peu soluble. L'uréthane recristallisée dans C^2H^6O fond à 119° .

4° *Dérivé chloré*. — La réaction a été effectuée à l'aide de chlorure de thionyle, en présence de pyridine (méthode de Darzens). La réaction est très vive. Après neutralisation, épuisement à l'éther et distillation de cet éther préalablement soumis aux traitements habituels on obtient une huile légèrement colorée qui abandonne des cristaux après un court séjour à la glacière. On se débarrasse de l'huile adhérente par essorage sur plaque poreuse et on fait recristalliser dans l'alcool. Le dérivé ainsi obtenu fond à 49° .

5° *Acétylation*. — Pratiquée au moyen du chlorure d'acétyle, en présence d'acétate de Na, elle conduit à l'obtention d'une huile qui distille dans le vide sans point fixe.

6° *Benzoylation*. — L'ester acétique liquide ne paraissant pas pur, nous avons préparé de la même manière l'ester benzoïque. Le produit obtenu est incristallisable, il distille à 110° sous 20 mm. Le dosage de la fonction ester aboutit à l'emploi de 1 mol. 05 de $HONa$ par molécule-gramme de produit benzoylé (théorie : 1 mol.).

III. — ACTION DU BROMURE DE MAGNÉSIUM PHÉNYLE
SUR L'ALDÉHYDE PHÉNYLBENZYLACÉTIQUE.

OBTENTION DU TRIPHÉNYL-1-2-3-PROPANOL-1 (α)

a) *Préparation de l'aldéhyde phénylbenzylacétique (diphényl-2-3-propanal-1).* $C^6H^5(C^7H^7)CH-CHO$. — Nous avons suivi pour la préparation de cet aldéhyde les indications de F. Gombinska [59, p. 41] : obtention de diphényl-1-3-propanol-1 par action du bromure de magnésium phényléthyle sur l'aldéhyde benzoïque ; puis déshydratation par l'acide oxalique anhydre par chauffage à 170° - 200° . 70 g. du diphényl-1-3-propène-1, ainsi obtenus, sont additionnés de 19 g. d'oxyde jaune de mercure puis de 81 g. d'iode, on ajoute encore 19 g. de HgO et on laisse en repos une nuit. L'aldéhyde formé est extrait par traitement au bisulfite. On régénère l'aldéhyde par ébullition avec SO^4H^2 à 10 o/o ; il distille à 179° - 180° sous 18 mm.

b) *Action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phénylbenzylacétique.* — Une solution de 11 g. de bromobenzène (2 mol.) dans l'éther anhydre est versée peu à peu et en agitant sur du magnésium 1,6 g. (2 mol.). Le complexe magnésien formé est titré iodométriquement, on lui ajoute peu à peu 7 g. d'aldéhyde phénylbenzylacétique (1 mol.) dilué dans l'éther. La réaction est assez faible. Après une nuit de repos, le produit de réaction est chauffé 2 h. au bain-marie de façon à provoquer une douce ébullition de l'éther, puis, après refroidissement, ce produit est décomposé par action de la glace et de SO^4H^2 dilué. Le liquide acide est épuisé à l'éther ; l'éther neutralisé et lavé est évaporé et le résidu est soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau pendant 3 h. Le produit non entraîné est épuisé à l'éther, les éthers sont séchés et distillés ; le résidu, additionné d'un peu d'éther de pétrole se prend rapidement en masse. Après deux cristallisations dans de petites quantités de benzine additionnées d'éther de pétrole, on obtient un produit pur fondant à 92° .

c) *Identification du triphényl-1-2-3-propanol-1-(α) et principaux dérivés :*

Analyse. — Trouvé o/o : C, 86,62; H, 7,33. Calculé pour $C^{21}H^{20}O$: C, 87,5; H, 6,94.

1° *L'oxydation* acétochromique conduit à l'isolement de benzyldésoxybenzoïne fusible à 121° et identifiée par point de fusion du mélange avec un produit d'identité non douteuse préparé d'autre part.

2° *La déshydratation* du triphénylpropanol est facile à réaliser par distillation sur du bisulfate de potassium. Elle fournit exclusivement un produit cristallisé, fusible à 63° , identique au produit que donne la déshydratation de l'alcool diastéréoisomère (β).

3° *Phényluréthane.* — Elle s'obtient très facilement, souillée d'une importante quantité de diphénylurée par action de l'isocyanate de phényle sur le triphénylpropanol. Après recristallisation dans CH^3OH , elle fond à 125° .

Analyse. — Dosage d'azote : Trouvé o/o : N, 3,6. Calculé pour $C^{28}H^{25}O^2N$: 3,4.

4° *Dérivé chloré*, préparé par action de $SOCl^2$ sur le triphénylpropanol en présence de pyridine, ce produit se présente sous forme d'une huile très visqueuse incristallisable. Cette huile se décompose par distillation sous pression atmosphérique; sous pression réduite, la décomposition est régulière et donne ClH et un hydrocarbure, F. 63, identique à celui obtenu par déshydratation du même alcool (v. ci-dessus).

5° *Ester acétique.* — 1 g. de triphénylpropanol est chauffé pendant 5 heures à reflux avec 50 g. de CH^3COCl . Le produit ainsi obtenu est jeté dans l'eau, épuisé à l'éther, celui-ci est traité de la façon habituelle, et après évaporation, abandonne une huile qui cristallise facilement par addition d'un peu d'éther de pétrole. Recristallisés dans l'alcool, les cristaux fondent à 70° .

Analyse. — L'indice d'acétyle a été déterminé, 1 mol. d'ester acétique libère 1,09 mol. d'acide au lieu du chiffre théorique d'une mol.

CHAPITRE III

RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES PAR HYDROGÉNATION DE CERTAINES CÉTONES

L'hydrogénation des cétones peut conduire soit à l'alcool secondaire, soit au pinacol correspondants. Dans le premier cas, pour que la réaction soit dissymétrique, il faut que la cétone initiale possède déjà un carbone asymétrique ; la formation de l'alcool secondaire en fait apparaître un deuxième et les deux diastéréoisomères peuvent se former en quantités inégales ; l'un même peut manquer. Dans le deuxième cas, il y a doublement de la molécule par union de deux restes d'alcool tertiaire : pour que deux carbones asymétriques apparaissent dans le pinacol, il suffit donc que la cétone initiale ait été dissymétrique.

Les hydrogénations ont été fréquemment étudiées du point de vue stéréochimique mais les résultats obtenus sont loin d'être cohérents ; des changements dans l'agent d'hydrogénation ou dans la réaction du milieu peuvent parfois permettre l'obtention de l'un ou de l'autre des alcools diastéréoisomères.

Nous n'étudierons ici que les modes d'hydrogénation dont nous avons l'expérience personnelle, c'est-à-dire ceux qui donnent fréquemment lieu à une fixation dissymétrique d'hydrogène : catalyse, emploi d'organomagnésiens « réducteurs », action du sodium.

I. — HYDROGÉNATION CATALYTIQUE

Même dans le cas qui paraît le plus simple, la fixation d'hydrogène sur la triple liaison acétylénique, les résultats

expérimentaux d'auteurs ayant opéré dans des conditions assez semblables, sont très divergents. Il était logique de penser, *a priori*, que l'hydrogénation des carbures acétyléniques, par exemple, conduirait aux carbures éthyléniques *cis* ; or il se produit fréquemment un changement dans la configuration moléculaire et l'on obtient un carbure *trans*. Bourguel, en employant du Pd colloïdal protégé par de l'amidon est arrivé à obtenir 90-100 o/o de carbure *cis* ⁽¹⁾ ; Salkind, Ott, Zelinsky montrent que le potentiel de réduction du catalyseur, son âge, son activité interviennent dans le résultat final et que la formation de dérivés *trans* nécessiterait l'énergie la plus considérable.

L'hydrogénation des cétones cyclaniques à carbone asymétrique se rapproche de celle des carbures éthyléniques en ce sens que la rupture de la liaison cétonique conduit à des dérivés *cis* ou *trans* suivant la position de l'hydroxyle qui se forme par rapport aux substituants initiaux qui créaient l'asymétrie. Skita a montré que l'hydrogénation catalytique des cétones cyclaniques en milieu acide donne une réaction dissymétrique puisque le dérivé *cis* prédomine toujours et Vavon a donné nombre d'exemples qui confirment cette règle. Pour Vavon, ce phénomène s'explique par le fait que l'hydrogène moléculaire n'arrive pas uniformément au contact de l'oxygène cétonique, l'encombrement stérique des radicaux qui créent l'asymétrie s'y opposant. En milieu neutre ou alcalin, l'hydrogénation catalytique conduit au contraire, le plus souvent, à la formation prépondérante de l'isomère *trans* ; ainsi Ruzicka [138 et 139] transforme la cholestanone en dihydrocholestanone ou en *épi*-dihydrocholestanone suivant que la réduction catalytique en présence de Pt se fait en milieu neutre ou acide (et dans ce cas le mélange acéto-bromhydrique, donne un rendement meilleur

(1) Le résultat exactement opposé obtenu antérieurement par William et James [170] ne peut être retenu, ces auteurs ayant eu de mauvais rendements et ayant employé des moyens analytiques non appropriés.

que le mélange acéto-chlorhydrique). Godchot [53] récapitule ainsi les données actuelles sur l'hydrogénation des cétones cyclaniques : « il paraît bien établi... que l'isomère géométrique obtenu est différent suivant le procédé d'hydrogénation mis en œuvre : l'emploi de l'alcool et du sodium donne le plus souvent un mélange riche en *trans* ainsi que la méthode catalytique au Ni, tandis que celle au Pt donne un mélange assez riche en dérivé *cis* ».

L'hydrogénation catalytique des cétones acycliques possédant un carbone asymétrique a été rarement effectuée.

Buck et Ide [25] n'ont pu réussir la réduction des benzoïnes : ou la réduction n'a pas lieu, ou elle conduit à des dérivés du cyclohexane. Par contre l'hydrogénation des dicétones a pu être réalisée. Elle conduit toujours à l'obtention d'un seul alcool comme cela ressort du tableau suivant (réduction par Ni ou Pt, en milieu neutre) :

Référence	Dicétone	Alcool formé	Point de fusion	Rendement o/o
[141]	diacétyle	diméthyl-1-2-glycol	liq.	bon
[27]	benzile	hydrobenzoïne	134	90
[73]	<i>p</i> -diméthylamino benzile	<i>p</i> -diméthylaminohydrobenzoïne	112	90
[27]	anisile	hydroanisoïne	170	88
[27]	pipérile	hydropipéroïne	200	80

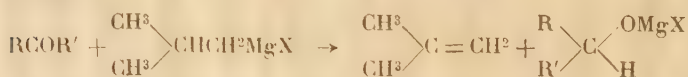
L'hydrogénation de ces dicétones nous paraît devoir comporter la formation intermédiaire de cétoles, qui, à l'état naissant, seraient sans doute plus régulièrement attaqués qu'ils ne le sont ordinairement. La formation d'un glycol unique serait alors à rapprocher des réactions dissymétriques déjà étudiées dans les chapitres précédents et serait due à l'influence directrice exercée par le carbone asymétrique voisin sur la rupture par l'hydrogène de la liaison cétonique.

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Nous avons pensé que la réduction catalytique de certaines désoxybenzoïnes α substituées, si elle pouvait être réalisée, nous conduirait à l'obtention d'alcools identiques à ceux fournis par l'action des organomagnésiens sur les aldéhydes phénylacétiques substitués ou à leurs diastéréoisomères. Les essais de réduction catalytique ont porté sur la méthyl-, l'éthyl et la benzyl-désoxybenzoïnes : jusqu'ici ils ont tous échoué, la cétone se retrouvant inattaquée. Les catalyseurs employés furent le nickel, le palladium et le platine. La préparation des deux premiers de ces catalyseurs sera décrite par la suite ; le platine a été préparé par la méthode d'Adams par calcination de PtCl_6H^2 en présence de NO_3Na [123]. Nous avons répété plusieurs fois avec chacun des catalyseurs, des tentatives d'hydrogénation, à froid ou à chaud, avec ou sans pression d'hydrogène ; le solvant était l'alcool ou l'acétate d'éthyle. La réaction du milieu était neutre ou acide lorsqu'on opérait sans pression, neutre lorsqu'on opérait sous pression (attaque de l'autoclave). Tous ces essais ont été absolument négatifs : la cétone se retrouve toujours inaltérée.

II. — HYDROGÉNATION AU MOYEN D'ORGANOMAGNÉSIENS RÉDUCTEURS

L'action hydrogénante des organomagnésiens est bien connue et dès 1901 Grignard la mettait en évidence ; elle fut souvent vérifiée depuis et notamment par Sabatier, Mme Ramart, Lagrave... Les cétones dans de pareils cas, sont transformées en alcools secondaires tandis que le magnésien fournit un carbure éthylénique suivant le schéma :



Ce dernier corps est décomposé par l'eau en donnant l'alcool R-CHOH-R'. Ce mécanisme de réaction est d'autant plus probable qu'on n'isole pas de pinacols dans de telles réactions, ce qui enlève toute vraisemblance à l'existence

transitoire de radicaux libres tels que $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ (cf. [117]).

Les exemples de réduction de cétones à carbone asymétrique par les organomagnésiens sont rares. Les cétones acycliques semblent ne donner naissance, dans ces conditions, qu'à l'un seulement des deux alcools diastéréoisomères prévisibles. C'est ainsi que Konowalow [82] n'a isolé qu'un alcool fenchylique (à côté de l'alcool tertiaire normal) dans l'action de MgC_2H_5 sur la fenchone. Jegorowa [72], au moyen du chlorure de magnésium butyle tertiaire, transforme en un glycol cristallisé ⁽¹⁾ l'hexaphényl 1.1.1,4-4-4-butanol-2-one-3. Orékhoïff et Tiffeneau [122] en traitant la benzoïne par le chlorure de magnésium butyle tertiaire, obtiennent de l'hydrobenzoïne exempte d'isohydrobenzoïne. La réduction des cétones cyclaniques par les organomagnésiens donne par contre un mélange d'isomères *cis* et *trans*; Bartlett [9], à partir de l'*o*-chlorocyclohexanone obtient un mélange de chlorohexanols (3/4 de *cis* et 1/4 de *trans*) mais avec des rendements divers suivant le magnésien employé (butyle tertiaire, isopropyle, cyclohexyle).

Nous rapprochons de l'action réductrice des magnésiens, la formation de pinacols par action sur les cétones en solution étherée du mélange magnésium-iode selon Gomberg et Bachmann [58]. Cette réaction est généralement dissymétrique et conduit à l'obtention de pinacols souvent cristallisés; il faut noter toutefois que si le rendement en produit brut est souvent considérable (90-100 o/o), la purification comporte des pertes énormes et le rendement en est diminué de moitié

(1) Jegorowa a obtenu le glycol cristallisé stéréoisomère de celui-ci par action du chlorure de Mg butyle tertiaire sur l'oxalate d'éthyle.

(Bailar [7]); d'autre part, l'action du mélange de Gomberg est capable de transformer le pinacol diastéréoisomère (obtenu par un autre procédé) en pinacol que l'action de ce même mélange sur la cétone initiale eut donné directement [6].

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Le réactif magnésien dont l'action réductrice paraît la plus nette et la plus constante est le chlorure de Mg butyle tertiaire; aussi est-ce cet agent que nous avons employé dans nos essais sur trois α alcoyldésoxybenzoïnes (méthyl, éthyl, benzyl-désoxybenzoïnes). Si la réaction a lieu (c'est-à-dire, s'il n'y a pas énolisation de la fonction cétonique sans réduction concomitante), on peut envisager que l'une ou plusieurs des éventualités suivantes se produiront :

1° Attaque normale de la fonction cétonique avec fixation du groupement butyle et formation d'alcool tertiaire.

2° Réduction de la fonction cétonique en fonction alcool secondaire avec dégagement d'isobutylène.

3° Déshydratation, pendant la réaction même, de l'un ou l'autre des alcools formés en 1 ou 2.

Chacune des 3 cétones essayées a réagi sur $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$, mais de façon différente suivant les cas :

a) *Action du chlorure de magnésium butyle tertiaire sur la méthyldésoxybenzoïne.* — La réaction permet d'isoler une huile qui a été soumise à la distillation fractionnée. Il ne passe guère de produit au voisinage de la température d'ébullition de l'alcool secondaire attendu. La distillation s'accompagne de légère décomposition. La déshydratation des produits distillés permet d'isoler, entre autres, du méthylstilbène paraissant résulter de la déshydratation d'une petite quantité d'alcool secondaire qui n'aurait pu être séparé par les distillations fractionnées.

b) *Action du chlorure de magnésium butyle tertiaire sur*

l'éthyl-désoxybenzoïne. — L'huile provenant de la réaction est fractionnée par distillation dans le vide ; dans les deux premières portions cristallise un produit fusible à 82° qui a été identifié au diphénylbutanol (β). Les autres portions ne sont pas homogènes ; elles ne donnent pas de phényluréthanes. L'analyse quantitative d'une fraction incristallisable distillant à la même température que les diphénylbutanols permet de conclure qu'elle n'est pas formée par le diphénylbutanol liquide (α).

c) *Action du chlorure de magnésium butyle tertiaire sur la benzyl-désoxybenzoïne*. — Le produit de la réaction est cristallisé, fusible à 117° ; sa formule centésimale correspond à celle de l'alcool tertiaire résultant de la réaction normale du chlorure de magnésium butyle sur la benzyl-désoxybenzoïne (diméthyl-2-2-triphényl-3-4-5-pentanol-3).

En résumé, l'action du chlorure de Mg butyle tertiaire sur les alcoyl-désoxybenzoïnes donne soit une réaction normale avec formation d'alcool tertiaire (benzyl-désoxybenzoïne), soit un mélange de produits. Le seul alcool secondaire qui ait pu être isolé (diphénylbutanol (β) par réduction de l'éthyl-désoxybenzoïne) était exempt de son diastéréoisomère.

III. — RÉDUCTION PAR LE SODIUM

Les réductions de cétones à carbone asymétrique par le sodium, qu'elles soient brutales ($\text{Na} + \text{alcool ou éther aqueux}$) ou douces (amalgame de Na), conduisent souvent à l'obtention d'un seul des alcools diastéréoisomères théoriquement prévisibles ; Fischer [44], pourtant, par réduction du fructose a obtenu les deux hexites épimères (mannitol et sorbitol). La réduction de la benzoïne par l'amalgame de sodium a donné à Grimaux [64] de l'hydrobenzoïne ; Breuer et Zincke [22] ont isolé un peu d'isohydrobenzoïne dans les eaux-mères de cette réaction. Le sodium et l'alcool ont été employés par Dumesnil [40] pour réduire la méthyléthylacé-

tophénone, la méthylpropylacétophénone, l'éthylpropylacétophénone : les alcools obtenus sont liquides et l'on ne peut affirmer qu'ils constituent une espèce chimique pure privée de son diastéréoisomère. Ces mêmes agents d'hydrogénation ont été fréquemment employés en série cyclanique ; Skita, Godchot, Vavon et leurs collaborateurs ont montré sur de nombreux exemples, principalement sur des dérivés de la cyclohexanone, qu'il se formait un mélange des 2 isomères où le *trans* prédominait.

L'hydrogénation du camphre par le sodium a été bien des fois étudiée et fournit des mélanges, en proportions variables suivant les conditions opératoires, de bornéol et d'isobornéol.

De même le benzylcamphre, dans ces conditions, donne un mélange de benzylbornéol et de benzylisobornéol [65].

Enfin certaines dicétones ont été traitées par Na et l'alcool. Bauer [10], par exemple, a obtenu des glycols liquides par hydrogénation de l'acétylacétone (rendement 75 0/0) et de la benzoylacétone (rendement 55 0/0) ; le dibenzoylméthane n'a pas fourni de glycol.

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Nous avons réduit par l'amalgame de sodium d'une part, par le sodium et l'alcool d'autre part les trois désoxybenzoïnes substituées dont il a déjà été question. D'une manière générale, l'emploi de Na et de l'alcool a livré avec un rendement meilleur des produits plus aisés à purifier. Les résultats obtenus sont les suivants :

a) *Réduction de la méthyl-désoxybenzoïne*. — Cette opération antérieurement effectuée par Müller [112] avait donné un produit liquide, le diphenyl-1-2-propanol-1 (β). Nous avons pu obtenir la cristallisation totale de cet alcool et montrer qu'il était exempt de son diastéréoisomère liquide α . L'emploi de l'amalgame de sodium fournit en outre un produit fusible à 266° (bloc Maquenne) dont la formule de com-

bustion ($C^{16}H^{16}O$)₂ diffère de celle du pinacol ($C^{36}H^{36}O$)₂ dont la formation était vraisemblable.

b) *Réduction de l'éthyldésoxybenzoïne*. — La réduction est relativement aisée avec le sodium et l'alcool ou l'amalgame de sodium. A côté de la cétone non attaquée on ne trouve qu'un autre produit qui cristallise facilement, c'est le diphenyl-1-2-butanol-1 (β, F. 82°, exempt de son diastéréoisomère (α).

c) *Réduction de la benzyldésoxybenzoïne*. — La réduction est plus avantageuse par emploi de l'amalgame que par emploi du sodium et de l'alcool. On retrouve toujours une assez forte proportion de benzyldésoxybenzoïne non attaquée dont une grande partie s'élimine grâce à sa faible solubilité dans l'alcool froid. L'unique produit de la réaction paraît être un corps cristallisé, F. 87°, le triphényl-1-2-3-propanol-1 (β); le diastéréoisomère (α) n'a pu être trouvé dans les eaux-mères.

d) *Essai d'isomérisation des alcools de la série (α) en alcools de la série (β) et réciproquement*. — Ainsi la réduction par le sodium des trois alcoyldésoxybenzoïnes étudiées conduit, dans chacun des cas, à l'isolement d'un alcool unique, diastéréoisomère de celui obtenu dans l'action de $BrMgC^6H_5$ sur les aldéhydes correspondants. Un point important reste à envisager, celui de savoir si la réaction alcaline du milieu n'est pas capable, par elle-même, de diriger la synthèse dans le sens de la production de l'isomère (β), l'isomère (α) se formant seulement en milieu non ionisé (réactif de Grignard). Cette question qui a une certaine importance théorique, mérite d'autant plus d'être posée que l'on sait : 1° que la nature des produits fournis par certaines hydrogénations catalytiques varie suivant la réaction du milieu ; 2° que les alcalis ont des agents de racémisation catalytique ; 3° que le chauffage à 200° des dérivés sodés des *cis*-alcoylcyclohexanols en produit l'isomérisation et fournit les composés *trans* correspondants. Dans l'impossibilité ou

l'on est de modifier la réaction du milieu dans les réactions que nous avons étudiées, il a fallu se contenter de rechercher la stabilité des couples d'isomères en milieu alcalin. Sans doute la stabilité d'un corps naissant est-elle très différente de celle du corps formé mais encore faut-il remarquer que l'alcalinité qui se manifeste dans nos réactions de réduction est toujours faible : dans le cas de l'amalgame de sodium, les neutralisations et acidifications sont fréquemment effectuées ; dans le cas de $\text{Na} + \text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$, l'alcalinité qui se développe pendant la réaction ne peut être due qu'aux traces d'eau contenues dans l'alcool absolu et dans les récipients. Nous avons donc soumis les 3 couples d'alcools diastéréoisomères à l'action de la potasse alcoolique à 25 o/o, pendant 8 heures au bain-marie bouillant. Les alcools (β) se retrouvent quantitativement et inaltérés après neutralisation et extraction étherée (le diphénylpropanol- β s'altère dans ces conditions, mais il se retrouve inchangé si HOK est à 5 o/o seulement). Le triphénylpropanol (α) qui est cristallisé se retrouve également inchangé. Le diphénylpropanol (α) s'altère dans ces conditions, mais chauffé le même temps avec une potasse à 5 o/o, il se retrouve inaltéré. Le diphénylbutanol (α) seul, se transforme, pour une faible partie en son isomère cristallisé (β) ; cette transformation ne s'effectue pas si la potasse est plus diluée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — RÉDUCTION DE LA MÉTHYLDÉSOXYBENZOÏNE.

OBTENTION DU DIPHÉNYL-1-2-PROPANOL-1 (β)

a) *Préparation de la méthyl-désoxybenzoïne (diphényl-1-2-propanone-1)* $\text{C}^6\text{H}^5(\text{CH}^3)\text{-CH-CO-C}^6\text{H}^5$. — Cette cétone a été obtenue par méthylation de la désoxybenzoïne, préparée elle-même par réaction de Friedel et Crafts entre le chlorure de l'acide phénylacétique et la benzine (Græbe et

Bungener 60]). 136 g. (1 mol.) d'acide phénylacétique, sont additionnés de 119 g. (1 mol.) de chlorure de thionyle et chauffés $\frac{1}{4}$ heures à 120° . Ajouter 300 cm^3 de C^6H_6 , 135 g. (1 mol.) de chlorure d'aluminium. Après décomposition, la désoxybenzoïne est distillée (E. : 220° - 260° sous 25 mm.) et recristallisée dans l'alcool (F. 58°). Rendement 65-70 g. soit 33 o/o.

La transformation de la désoxybenzoïne en ses homologues a été effectuée en suivant le mode opératoire indiqué par Meyer et Oelkers [109]. 30 g. de désoxybenzoïne sont dissous dans 200 à 300 cm^3 d'alcool absolu en tiédissant légèrement. Après refroidissement, ajouter 4 g. de Na préalablement dissous dans 100 cm^3 d'alcool absolu (quantité légèrement supérieure à la quantité théorique). Chauffer quelques minutes au bain-marie bouillant. Laisser refroidir et ajouter peu à peu la quantité théorique d'iodure de méthyle, soit 22 g. Chauffer lentement au bain-marie, à reflux, et maintenir à ébullition pendant une dizaine de minutes. Ajouter ensuite 50 cm^3 d'eau et distiller l'alcool. Epuiser à l'éther. Les éthers sont lavés, séchés, puis distillés. Le résidu cristallise en général spontanément (sinon, il faut le distiller dans le vide); les cristaux essorés sont recristallisés dans l'alcool, ils fondent alors à 53° . Rendement : 23 g. de produit pur, soit 75 o/o environ.

b) *Réduction de la méthyl-désoxybenzoïne par l'amalgame de sodium.* — 15 g. de méthyl-désoxybenzoïne (1 mol.) sont dissous dans 300 cm^3 d'alcool à 80° , 550 g. de l'amalgame 10 atomes Na, soit 5 mol. H^2) sont introduits par petites quantités; les additions sont faites 3 ou 4 fois par jour et nécessitent au total 8 à 10 jours. L'alcalinité développée est hyperneutralisée, à chaque nouvelle addition d'amalgame en ajoutant de l'acide acétique au $\frac{1}{4}$. Lorsque tout l'amalgame a été employé, le mercure est décanté, le produit restant est additionné d'eau et épuisé à l'éther. Les éthers sont décantés, lavés, séchés et distillés. Dans le résidu apparaissent bientôt

des cristaux, leur masse augmente par addition d'éther de pétrole, ils peuvent alors être essorés, ils fondent à 266° au bloc Maquenne. L'huile restante (10 g.) est distillée dans le vide; la presque totalité du produit passe à 181°-182°, sous 17 mm. et donne une huile qui cristallise entièrement par addition d'une amorce de diphenylpropanol F. 48°, obtenue d'autre part. Elle est constituée par du diphenyl-1-2-propanol-1 (β), ses propriétés seront étudiées plus loin.

Produit fusible à 266°. — Ce produit, dont on peut isoler environ 0,5 à 1 g. dans l'opération précédente, est différent du produit fusible à 282° isolé dans l'action du bromure de Mg-méthyle sur l'oxyde de stillbène, opération qui donne également du diphenylpropanol (γ). La combustion a été effectuée et exclut la possibilité de la formation du pinacol : $C^6H^5(CH^3) - CH - COH(C^6H^5) - COH(C^6H^5) - CH(CH^3)C^6H^5$. La composition centésimale indique la formule $(C^{10}H^{10}O)^n$.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 82,0 ; H, 7,0. Calculé, pour le diphenylpropanol C, 86 ; pour le pinacol C, 85.

c) *Réduction de la méthyl-désoxybenzoïne par le sodium et l'alcool.* — 10 g. 5 de méthyl-désoxybenzoïne (1 mol.) sont dissous dans 350 cm³ d'alcool absolu, 20 g. de Na (18 atomes, soit 9 mol. H²) sont ajoutés en 7 ou 8 fois, la réaction est très vive; néanmoins, il est bon de chauffer 1/4 d'heure au bain-marie bouillant en fin de réaction. Après refroidissement, le mélange coloré en jaune rougeâtre est neutralisé à l'acide acétique et dilué avec de l'eau, l'alcool est évaporé. Le résidu est épuisé à l'éther, les éthers lavés, séchés et distillés, laissent une huile colorée qui est distillée dans le vide. Une goutte seulement passe avant 180°, la presque totalité du produit passe à ce point sous 16 mm. Le distillat pur conservé pendant plusieurs mois en flacon coloré a cristallisé spontanément et totalement, formant des cristaux aciculés, feutrés, fusibles à 48°, ils sont constitués par du diphenyl-1-2-propanol-1 (β) dont les propriétés seront étudiées plus loin.

d) *Essai de réduction par action du chlorure de magnésium butyle tertiaire.* — Le magnésien du chlorure de butyle tertiaire se fait toujours avec un mauvais rendement, il est nécessaire de le titrer par iodométrie, faute de quoi, on retrouve de la cétone non attaquée. La quantité de méthyl-désoxybenzoïne déduite du titrage, soit 9 g., dissoute dans l'éther anhydre, est versée peu à peu dans le magnésien en ne provoquant qu'une légère réaction. Après une nuit de repos, et un chauffage modéré pendant 2 heures, le complexe est décomposé sur glace, additionné de ClNH_4 et épuisé à l'éther : les éthers sont lavés, séchés et distillés. L'entraînement à la vapeur n'est pas nécessaire car le butylène et l'hexaméthyléthane qui se sont formés sont gazeux ou assez volatils. L'huile résiduelle (8 g.) est distillée dans un vide de 20 mm. Les vapeurs passent sans point fixe et il y a légère décomposition ; on sépare 2 portions, l'une passant entre 180° et 215° , l'autre entre 215° et 240° . Le fait qu'il ne passe guère de produits avant 180° et très peu de produits immédiatement après cette température rend invraisemblable la formation de quantités importantes de diphényl-1-2-propanol-1 dans cette opération. Les 2 portions précédemment séparées ont été distillées l'une et l'autre ; toutes deux se décomposent partiellement sans donner de produits passant à point fixe. Nous avons alors distillé ces fractions en présence d'agents déshydratants (SO_4KH , ponce sulfurique) et dans tous les cas, l'huile distillée a fourni des cristaux qui ont pu être essorés puis recristallisés dans une goutte de C_6H_6 additionnée d'éther de pétrole, ils fondent à 82° et ont été identifiés, par point de fusion mélangée, au méthylstilbène (diphényl-1-2-propène-1) préparé par ailleurs.

e) *Identification et principaux dérivés du diphényl-1-2-propanol-1* (β).

Analyse. — Trouvé o/o : C, 85,22 ; H, 6,85. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 84,90 ; H, 7,55.

1° *Oxydation.* — L'oxydation ménagée par le mélange

acétochromique conduit à l'obtention d'une cétone qui cristallise spontanément et qui a été identifiée, par point de fusion du mélange, avec la méthyl-désoxybenzoïne originelle.

2° *Déshydratation*. — Le diphénylpropanol est étonnamment résistant aux divers agents de déshydratation, il passe sans altération lorsqu'il est distillé sous pression réduite sur les déshydratants habituels, l'ébullition prolongée avec de l'acide sulfurique à 25 o, o ne le décompose pas non plus. La distillation à pression ordinaire le décompose partiellement, mais les vapeurs condensées sont formées par du produit inaltéré; en présence de déshydratants il y a décomposition totale; il est impossible de caractériser le méthylstilbène dans le produit distillé ou dans le résidu étherosoluble qui se trouve dans le ballon après distillation.

3° *Phényluréthane*. — Elle se forme au bout de quelques heures, par addition d'isocyanate de phényle à la solution du diphénylpropanol dans un mélange de benzine et d'éther de pétrole. Après recristallisation dans l'alcool, les cristaux fondent à 122°.

4° *Dérivé chloré*. — Il a été préparé par la méthode de Darzens; ce corps se présente sous forme de belles aiguilles, fusibles à 140°; le même point de fusion avait été trouvé pour ce corps par F. Muller [112] par emploi de $\text{Cl}^{\text{b}}\text{P}$ au lieu de SOCl_2 . Les dérivés chlorés des diphénylpropanols (α) et (β) sont identiques. Cette identité n'est pas surprenante, les phénomènes de stéréomutation étant aussi banaux qu'irréguliers au cours des chlorurations (Cf. [97]). L'identité des dérivés chlorés ainsi que la coïncidence des points d'ébullition avait conduit M. Tiffeneau [149] à identifier le diphénylpropanol (α) obtenu par lui au diphénylpropanol (β) obtenu par Muller et décrit comme liquide.

5° *Acétylation*. — L'estérification est faite par le chlorure d'acétyle en fort excès et en présence d'acétate de sodium, le mélange est chauffé à ébullition pendant 5 heures puis traité comme il a été dit précédemment. L'huile résiduelle a été

placée à la glacière et n'a pas tardé à cristalliser. Après recristallisation dans l'alcool, l'ester acétique fond à 104°. Cet ester est identique à la faible portion cristallisée obtenue dans l'acétylation du diastéréoisomère (α).

Analyse. — Trouvé o/o : C, 79,35; H, 7,33. Calculé pour $C^{17}H^{16}O^2$: C, 80,4; H, 7,09.

II. — RÉDUCTION DE L'ÉTHYLDÉSOXYBENZOÏNE, OBTENTION DU DIPHÉNYL-1-2-BUTANOL-1 (β).

a) *Préparation de l'éthyldésoxybenzoïne-(diphényl-1-2-butanone-1)*. $C^6H^5(C^2H^5).CH.CO.C^6H^5$. — Cette préparation, effectuée selon Meyer et Elkers [109] est calquée sur celle de la méthyldésoxybenzoïne en remplaçant CH^3I par C^2H^5Br . L'éthyldésoxybenzoïne après recristallisations dans l'alcool fond à 58°. Le rendement a toujours été médiocre, environ 40 o/o.

b) *Réduction de l'éthyldésoxybenzoïne par l'amalgame de sodium*. — 5 g. d'éthyldésoxybenzoïne (1 mol.) sont dissous dans 80 cm³ d'alcool à 90°, et additionnés, par petites portions, de 500 g. environ d'amalgame de Na à 2,5 o/o (24 atomes, soit 12 mol. H^2). L'opération dure 6 jours. Le mélange ainsi obtenu est traité comme il a été dit à propos de la méthyldésoxybenzoïne, on obtient alors un produit cristallisé, le diphényl-1-2-butanol-1 (β), fusible à 82° et une très petite quantité d'huile incristallisable, ne donnant ni phényluréthane, ni semicarbazone.

c) *Réduction de l'éthyldésoxybenzoïne au moyen du sodium et de l'alcool*. — 5 g. d'éthyldésoxybenzoïne (1 mol.) ont été dissous dans 200 cm³ d'alcool absolu et additionnés, par petites portions, de 10 g. de Na (20 atomes, soit 10 mol. H^2). La réaction est très vive. On chauffe ensuite au bain-marie bouillant pendant 15-30 minutes. Le liquide se colore en brun rougeâtre, il est traité de la façon qui a été exposée ci-avant. L'huile résiduelle se prend en masse, ce qui

rend la distillation inutile. Le produit solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'alcool, il fond alors à 82° et est identique au produit obtenu dans la réduction par l'amalgame.

d) *Réduction par le chlorure de magnésium butyle tertiaire.* — Le dérivé organomagnésien a été préparé à la façon habituelle, mais avec un mauvais rendement; il a été titré et la quantité théorique, soit 4 g. d'éthyldésoxybenzoïne a été ajoutée. La coloration du mélange vire d'abord au rose-violet puis au jaune. La décomposition est effectuée par l'acide sulfurique dilué; le liquide acide est épuisé à l'éther, les éthers sont neutralisés, lavés, séchés et distillés. Le résidu pèse 4 g. 2; il est huileux et ne cristallise pas à la glace. Il est alors distillé dans le vide (18 mm.), on sépare 3 fractions passant, la première entre 180° et 190° , la deuxième entre 190° et 210° , la troisième entre 220° et 250° . L'huile constituant la première portion cristallise rapidement, les cristaux, fusibles à 82° , sont constitués par du diphényl-1-2-butanol-1 (β). Dans la deuxième fraction apparaissent aussi des cristaux du même diphénylbutanol. Les parties incristallisables de ces deux fractions, de même que la troisième fraction, ont été mises en contact avec l'isocyanate de phényle; il ne s'est formé de phényluréthane dans aucun cas. Ces diverses huiles ont été réunies et distillées à nouveau sous 23 mm., elles ne passent pas à point fixe et subissent une légère décomposition. Une fraction qui passait à point fixe (180°), et qui était huileuse, a été analysée pour voir si elle n'était pas formée par l'alcool diastéréoisomère (α). Le résultat de la combustion montre qu'il ne s'agit ni du diphénylbutanol, ni de l'alcool tertiaire normalement attendu (diméthyl-2-2-diphényl-3-4-hexanol-3) ni de leurs produits de déshydratation mais vraisemblablement d'un mélange, contenant des produits de décomposition.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 83,71; H, 8,38. Calculé pour le diphénylbutanol : C, 85; H, 8. Calculé pour l'alcool tertiaire C, 86; H, 9.

e) *Identification et principaux dérivés du diphenyl-1-2-butanol-1* (β).

Analyse. — Trouvé o/o : C, 84,41; H, 7,80. Calculé pour $C^{16}H^{18}O$: C, 84,90; H, 7,97.

1° *L'oxydation ménagée* par le mélange acétochromique conduit à l'obtention, à côté d'un peu d'aldéhyde et d'acide benzoïques, de l'éthyl-désoxybenzoïne originelle (F. 58°).

2° *Déshydratation.* — Le produit devient très volatil dès qu'il est chauffé au-dessus de son point de fusion. Quels que soient les déshydratants employés (SO^4H^2 , SO^4KH , $C^2O^4H^2$) il y a décomposition brutale et le produit charbonne.

3° *Phényluréthane.* — Le diphenylbutanol dissous dans un mélange de benzine et d'éther de pétrole donne facilement une phényluréthane qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 124°.

Analyse. — Dosage d'azote. Trouvé o/o : N, 3,9. Calculé pour $C^{23}H^{23}O^2N$; N, 4,1.

4° *Dérivé chloré.* — Ce corps a été obtenu très facilement par la méthode de Darzens [34]; il a été purifié par recristallisation dans l'alcool et fond à 78°.

5° *Dérivé acétylé.* — L'estérification a été effectuée par le chlorure d'acétyle dans les conditions déjà indiquées. Elle aboutit à l'isolement facile d'un corps cristallisé, fusible à 53° dont l'analyse a été effectuée.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 79,3; H, 7,54. Calculé pour $C^{18}H^{20}O^2$: C, 80,6; H, 7,46.

III. — RÉDUCTION DE LA BENZYL-DÉSOXYBENZOÏNE, OBTENTION DU TRIPHÉNYL-1-2-3-PROPANOL-1 (β)

a) *Préparation de la benzyl-désoxybenzoïne (triphenyl-1-2-3-propanone-1)* $C^6H^5(C^7H^7)CH.CO.C^6H^5$. — Cette cétone a été obtenue à partir de la désoxybenzoïne par le procédé décrit par Meyer et Elkers [109], procédé analogue à

celui qui permet d'obtenir la méthyl ou l'éthyl-désoxybenzoïnes. La benzyldésoxybenzoïne est très peu soluble dans l'alcool froid; ce solvant est le meilleur pour les recristallisations; toutefois, s'il s'agit de quantités assez fortes, il est préférable d'employer la benzine. La benzyldésoxybenzoïne (F. 121°) a été obtenue avec un rendement de 70 p. 100.

b) *Réduction de la benzyldésoxybenzoïne au moyen de l'amalgame de Na.* — 14 g. 3 (1 mol.) de benzyldésoxybenzoïne sont dissous à chaud dans 700 cm³ d'alcool à 70° et additionnés, dans l'espace de 10 jours, de 1 kg. d'amalgame à 2,5 o/o (20 atomes Na soit 10 mol. H²). L'alcalinité développée était hyperneutralisée au fur et à mesure des additions d'amalgame. Au bout de ce temps, le mercure est décanté et le mélange est filtré. De l'eau est ajoutée au filtrat puis l'alcool est distillé, le résidu est épuisé à l'éther, les éthers sont lavés, séchés et évaporés; le résidu additionné d'un peu d'alcool abandonne des cristaux de benzyldésoxybenzoïne qui sont essorés. Les eaux-mères cristallisent à la glacière en donnant un produit fusible à 80°, qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 87° et est du triphényl-1-2-3-propanol-1 (β). Le point de fusion des cristaux bruts s'abaisse jusqu'à 70° lorsqu'ils se déposent dans des eaux-mères de plus en plus concentrées. Mélangés au produit fusible à 87° ou à la benzyldésoxybenzoïne, leur point de fusion s'élève; mélangés au contraire au triphénylpropanol (α) fusible à 92°, leur point de fusion est encore abaissé. Ces derniers cristaux sont donc formés d'un mélange de benzyldésoxybenzoïne et de propanol (β). Au total, dans l'action de l'amalgame de Na, 4 g. de benzyldésoxybenzoïne n'ont pas été attaqués; le reste (10 g.) se retrouve presque quantitativement à l'état d'alcool secondaire de réduction.

c) *Réduction de la benzyldésoxybenzoïne par le sodium et l'alcool.* — 3 g. (1 mol.) de benzyldésoxybenzoïne sont mis en solution dans 100 cm³ d'alcool absolu tiède. On ajoute rapidement 25 g. de Na (100 atomes Na, soit 50 mol. H²);

en fin de réaction, on chauffe au bain-marie, puis on ajoute de l'eau et distille l'alcool. Le résidu est épuisé à l'éther, l'éther est séché et évaporé. Il reste une huile qui se prend en masse mais de laborieuses recristallisations dans l'alcool et dans le mélange benzine-éther de pétrole sont nécessaires pour séparer la benzyldésoxybenzoïne qui n'a pas réagi du triphénylpropanol dont on obtient enfin une petite quantité à l'état pur (F. 87°).

d) *Tentative de réduction de la benzyldésoxybenzoïne par emploi du chlorure de magnésium butyle tertiaire.* — Le magnésien du chlorure de butyle tertiaire a été additionné de la quantité théorique de benzyldésoxybenzoïne (4 g.) en suspension dans l'éther. La réaction est faible. Le mélange est abandonné à lui-même pendant 12 heures puis chauffé pendant 2 heures, refroidi et décomposé sur glace, traité par SO^4H^2 à 10 o/o et épuisé à l'éther; les éthers sont neutralisés, lavés, séchés et évaporés. L'huile résiduelle est additionnée d'un peu d'alcool et cristallise. Dans les eaux-mères, on retrouve une petite quantité de benzyldésoxybenzoïne non attaquée. Les cristaux essorés ont été recristallisés dans l'alcool et sont fusibles à 117°. Ils ont été soumis à l'analyse et sont formés par l'alcool tertiaire normalement attendu, le diméthyl-2-2-triphényl-3-4-5-pentanol-3.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 86.87 ; H, 8.24. Calculé pour $\text{C}^{25}\text{H}^{28}\text{O}$; C, 87,2 ; H, 8,14.

e) *Identification et principaux dérivés du triphényl-1-2-3-propanol-1* (β).

Analyse. — Trouvé o/o : C, 87,1 ; H, 7,0. Calculé pour $\text{C}^{21}\text{H}^{20}\text{O}$: C, 87,5 ; H, 6,94.

1° *Oxydation.* — L'emploi de l'anhydride chromique dissous dans l'acide acétique cristallisable permet d'isoler comme produit d'oxydation, à côté de l'aldéhyde et de l'acide benzoïques formés en faible quantité, de la benzyldésoxybenzoïne, identique au produit originel.

2° *Déshydratation*. — La déshydratation du triphénylpropanol (5) est, comme celle de son diastéréoisomère (α), très facile par distillation sur SO^4HK . On obtient un produit unique, aisément cristallisable. Recristallisé dans l'alcool, il fond à 63° . Nous avons pensé que ce corps était identique à celui fusible au même point et décrit par Orékhoff [119] : $\text{C}^6\text{H}^5(\text{C}^7\text{H}^7)\text{C} = \text{CH} - \text{C}^6\text{H}^5$.

Nous avons préparé ce produit (voir plus loin) ; les deux carbures sont absolument différents, car leur point de fusion mélangée est très abaissé. Le carbure provenant de la déshydratation des propanols pourrait avoir également la constitution $(\text{C}^6\text{H}^5)_2\text{C} = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{C}^6\text{H}^5$, mais ce corps a été décrit par Ziegler [174] comme fusible à $31-32^\circ$. Il est peu probable que l'un ou l'autre des carbures appartienne à la série de l'indène car aucun d'eux n'est modifié par ébullition avec SO^4H^2 à 20 o/o. Il est donc probable que le carbure obtenu par nous est le stéréoisomère de celui obtenu par Orékhoff (les 2 stéréoisomères auraient même point de fusion). Un tel fait ne serait pas surprenant puisque Mme Ramart et Salmon-Legagneur [129] ont montré qu'un alcool, le diphenyl-2-3-butanol-2 pouvait, par déshydratation, donner simultanément les deux carbures stéréoisomères.

Analyse du carbure fusible à 63° . — Trouvé o/o : C, 93,16 ; H, 6,82. Calculé pour $\text{C}^{24}\text{H}^{18}$: C, 93,33 ; H, 6,67.

3° *Phényluréthane*. — Elle a été obtenue par action de l'isocyanate de phényle sur le triphénylpropanol en solution benzénique, elle a été séparée de la diphenylurée formée en même temps par recristallisations dans l'alcool méthylique où cette dernière est peu soluble. Pure, l'uréthane fond à 121^{05} .

Analyse. — Dosage d'azote. Trouvé o/o : N, 3,3. Calculé pour $\text{C}^{28}\text{H}^{23}\text{O}^2\text{N}$: N, 3,4.

4° *Dérivé chloré*. — Préparé par la méthode de Darzens

au chlorure de thionyle, ce corps a facilement cristallisé, il est fusible à 90°.

5° *Dérivé acétylé.* — L'estérification a été effectuée comme il a été dit pour le diastéréoisomère (α). Elle permet d'isoler un ester fusible à 89° dont on a déterminé l'indice d'acétyle.

Indice d'acétyle : la saponification d'une molécule d'ester nécessite 1,03 mol. de soude au lieu de 1 mol. théoriquement nécessaire.

CHAPITRE IV

APERÇU THÉORIQUE SUR LES RÉACTIONS DISSYMÉTRIQUES

Dans les chapitres précédents, nous avons montré que la présence d'un carbone asymétrique au voisinage d'une fonction aldéhydique ou cétonique suffisait à rendre dissymétrique l'action qu'exercent sur elle les réactifs organomagnésiens et l'hydrogène. Cette propriété est bien due au carbone asymétrique car :

1^o elle disparaît avec lui ; M. Tiffeneau et J. Lévy [157] ont montré que si R est un radical ne comportant pas de carbone asymétrique, RCOR' et RCOR'' donnent le même alcool tertiaire $\text{RCOH}(\text{R}')\text{R}''$ lorsqu'on fait respectivement agir sur eux les organomagnésiens $\text{R}''\text{MgX}$ et $\text{R}'\text{MgX}$;

2^o les réactifs employés (organomagnésiens, hydrogène) ne paraissent pas modifier régulièrement les structures dissymétriques préexistantes puisque, par exemple, l'action d'un même magnésien sur les deux époxydes *cis* et *trans* peut conduire à l'obtention exclusive, dans chaque cas, de chacun des deux diastéréoisomères.

Toutefois, affirmer que la présence du carbone asymétrique est responsable des actions dissymétriques des réactifs sus-mentionnés, ne constitue pas pour l'esprit une élucidation suffisante. Il reste encore à tenter d'expliquer de quelle façon le carbone asymétrique peut agir sur la réaction. Nous allons passer en revue quelques-unes des hypothèses formulées à ce sujet.

1^o *Inégalités des vitesses de formation des deux diastéréoisomères.* — Lorsqu'une cétone ou un aldéhyde optique-

ment actifs se transforment en alcool avec naissance d'un deuxième carbone asymétrique, on peut attribuer à chacun des deux carbones asymétriques un pouvoir rotatoire d ou l pour le premier, D ou L pour le deuxième ; si la vitesse de formation des deux corps dD et dL est notablement différente ⁽¹⁾ et que la réaction soit arrêtée avant qu'elle ne soit complète, l'un des corps dD ou dL prédominera. Lorsque la cétone initiale est racémique, l'un des alcools racémiques (dD , lL) ou (lD , dL) peut prédominer, ou même paraître se former exclusivement si les vitesses de réaction sont très différentes. Réciproquement si les vitesses de décomposition de deux diastéréoisomères racémiques sont inégales, les antipodes actifs libérés par une décomposition partielle le seront en quantités inégales. Ainsi, un corps racémique sera transformé en un corps actif par l'intermédiaire de deux réactions comportant la formation puis la décomposition partielle de diastéréoisomères. Cette quatrième méthode de dédoublement des racémiques qui s'ajoute aux trois méthodes classiques de Pasteur est due à Marckwald et McKenzie [107]

Pouvons-nous, dans les cas de synthèse asymétrique dont il a été question plus haut, appliquer une telle explication basée sur l'inégalité des vitesses de formation des deux diastéréoisomères ? Certes, nous ne pouvons affirmer, puisque les rendements ne sont pas quantitatifs, que la réaction ait évolué jusqu'à son terme ; aussi le diastéréoisomère dont la vitesse de formation est la plus grande peut-il

(1) Cette hypothèse n'a rien d'in vraisemblable puisque les vitesses de réaction des diastéréoisomères sont inégales. A ce sujet, Ebel [42]

rappelle que la vitesse de réaction $K = Ze^{-\frac{A}{RT}}$ dépend de l'énergie d'activation A et du « phasenvolumen » Z (d'après Hinshelwood, Z serait une grandeur encore mystérieuse dépendant du nombre de molécules convenables pour entrer en réaction). Ebel écrit que, même si A est identique pour les deux diastéréoisomères, Z peut fort bien différer, ce qui suffit à expliquer l'inégalité de vitesse de réaction ou de formation des diastéréoisomères.

se trouver avantage. Néanmoins, il est difficilement concevable que s'inverse la vitesse de formation des isomères, dans un même milieu, lorsque s'inverse l'ordre d'introduction des réactifs; si c'est l'antipode lévogyre qui réagit le plus vite sur le magnésien $R''MgX$, pourquoi serait-ce le dextrogyre qui agirait le plus rapidement sur $R'MgX$? Ce ne pourrait être que l'effet d'un hasard, et non un phénomène qui se retrouve dans le grand nombre d'exemples que nous avons cités.

2° *Différence de propriétés des diastéréoisomères.* — On sait que si l'on fait disparaître l'un des constituants d'un racémique, *d* par exemple, l'autre *l* subsiste intégralement. Au contraire au moment où se forme un deuxième carbone asymétrique, si la combinaison *dD* est moins soluble que la combinaison *dL*, la loi du déplacement de l'équilibre peut jouer et le corps *dD* disparaissant de la réaction pourra se former de façon prépondérante. Comme les solubilités des antipodes sont analogues ou identiques, le corps *lL* sera moins soluble que *lD*, donc si l'on part d'un corps initial racémique, le racémique (*dD*, *lL*) se formera de façon prépondérante. Des différences de stabilité des diastéréoisomères dans le milieu réactionnel rendraient également compte des mêmes faits.

Ainsi peuvent sans doute s'expliquer les résultats de Fischer et Hirschberger [46]. Dès 1889, ces auteurs ont indiqué que l'action de CNH sur le mannose permet d'obtenir au moins 87 o/o d'acide mannoheptonique sans qu'il soit possible d'isoler l'acide diastéréoisomère. Mais Fischer et Hirschberger n'ont pas isolé le nitrile-polyalcool, et ils ont laissé la réaction s'effectuer pendant plusieurs jours pour permettre la cristallisation de l'amide; ils ont traité celle-ci (isolée ou non) par la baryte et ont séparé l'acide mannoheptonique à l'état de sel de baryum. Ces conditions opératoires sont de nature à favoriser les déplacements d'équilibre; il est donc possible que les deux stéréoisomères se produisent dans la réaction, mais

que la masse de l'un augmente aux dépens de l'autre. D'ailleurs Peirce [125] répétant les expériences de Fischer a pu isoler une petite quantité de l'acide heptonique diastéréoisomère.

Un exemple du même ordre a été récemment rapporté par Prévost et Sommière [128] : dans l'action de CNH sur la diphénylacétone monochlorée, les deux cyanhydrines diastéréoisomères se forment simultanément, mais cette formation est réversible de sorte que la cyanhydrine la moins soluble précipite et se retrouve seule si la réaction est poursuivie pendant un temps suffisamment long.

Pas plus que la précédente, cette hypothèse n'est applicable aux cas que nous avons traités. On ne comprendrait pas que s'inverse constamment la solubilité ou la stabilité des alcools lorsqu'on inverse l'ordre d'introduction des réactifs, l'alcool RCOH (R')R'' ne pouvant être tout à tour le moins soluble ou le plus soluble suivant qu'il naîtrait de la cétone RCOR' ou de la cétone RCOR'' .

Puisque les hypothèses précédentes, les premières qui viennent à l'esprit du chimiste, sont insuffisantes, force est, ou de renoncer à toute tentative d'explication, ou de faire appel à des notions moins classiques : influence directe des substituants, encombrement stérique, induction asymétrique, données électroniques, déformabilité de la molécule cétonique.

3° *Influence directe des substituants.* — M. Delépine [38], pour rendre compte des réactions dissymétriques, s'exprime ainsi : « dans un aldéhyde actif tel que R.CHOH.CHO , l'oxygène aldéhydique n'aura pas nécessairement la même force de liaison à droite qu'à gauche (fig. 1) puisque les points d'attache (1) et (2) sont différemment influencés par les radicaux inégaux OH, H de l'atome asymétrique (en supposant que R et H soient en vis-à-vis). Il est donc possible que, des deux tronçons CN et H dans lesquels se divisera HCN (par

exemple), l'un s'introduise de préférence d'un côté, plutôt que de l'autre ou avec des vitesses inégales... ».

Si, au lieu de fixer CNH, on fixe H^2 , les deux tronçons sont identiques mais il demeure possible que H s'introduise d'un côté de préférence à l'autre. Ce raisonnement doit être complété car si le C n'est pas asymétrique, si par exemple $OH = R$ et $H = R'$ (fig. 2) (1) et (2) devraient encore être

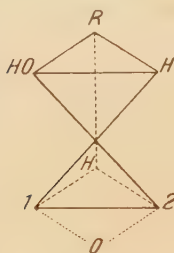


Fig. 1.

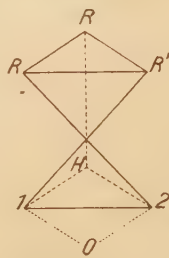


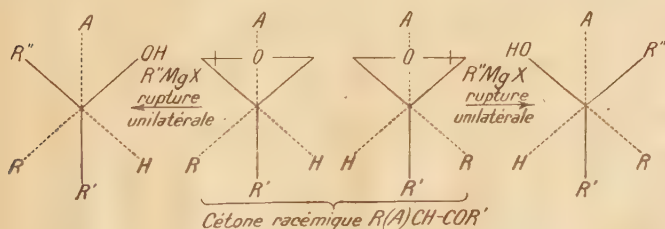
Fig. 2.

influencés de façon différente par les radicaux R et R' ce qui n'a pas lieu (puisque'il n'y a pas apparition de pouvoir rotatoire). Il faudrait, dans ce cas, penser que seule la position où R' serait en face du H aldéhydique permettrait à la réaction d'avoir lieu ou que seule cette position serait stable. Cette dernière conception, qui restreint le principe de la rotation libre, se rapprocherait des vues de Lucas [93] sur le nombre des acides tartriques et leur stabilité.

4° *Encombrement stérique*. — Cette notion a été invoquée par Vavon pour expliquer, par exemple, l'hydrogénation dissymétrique des méthylcinnamates d'alcools actifs; après saponification, on obtient en effet des acides phénylbutyriques actifs mais dont le degré d'activité n'est en rapport direct ni avec la nature, ni avec le signe optique de l'alcool actif [165]. Vavon est amené à proposer pour ces synthèses asymétriques « une interprétation analogue à celle... proposée pour... l'hydrogénation des cyclanones α substituées en alcools *cis* : la molécule d'éther sel est ramassée sur elle-

même, ce qui amène la double liaison au voisinage du cycle de l'alcool ; les deux valences $C = C$ occupent des positions dissymétriques, elles sont inégalement protégées par les atomes voisins, la probabilité de rupture à l'hydrogénation est différente pour les deux valences... D'où formation inégale des deux isomères ». Les données apportées par les physiciens sur la structure des molécules des cétones acycliques ou des aldéhydes nous paraissent rendre impossible la transposition de la notion d'empêchement stérique dans le domaine des réactions dissymétriques que nous avons rapportées.

5° *Induction asymétrique*. — Bien que datant de Le Bel cette notion a surtout été développée par Erlenmeyer (cf. [43]). On peut la définir ainsi : c'est l'effet de la force qui, dans tout système asymétrique, influence le système adjacent (originellement symétrique) de telle sorte qu'il devienne asymétrique. Erlenmeyer avait cru pouvoir induire une activité optique à des corps présentant une double liaison (ac. cinnamiques, benzaldéhyde), mais ses expériences n'ont jamais pu être reproduites. La notion d'induction asymétrique a cependant été élargie : elle exprime aussi qu'une partie asymétrique d'une molécule peut agir sur une autre partie (originellement symétrique) de telle façon qu'elle la rende asymétrique. C'est à l'induction asymétrique que M. Tiffeneau et J. Lévy ont recours pour rendre compte de leurs résultats qu'ils ont traduit de façon claire par des schémas du type de celui-ci :



« Ces résultats peuvent s'expliquer parfaitement [159] en admettant que le carbone asymétrique initial exerce une influence *inductrice* sur le CO voisin ; celui-ci réagit à son tour dissymétriquement et l'on peut supposer que la rupture de l'oxygène cétonique a lieu exclusivement sur l'une de ses liaisons pour le composé dextrogyrè et exclusivement sur l'autre pour le lévogyre. Cette rupture unilatérale étant admise, les schémas montrent... que l'on doit obtenir d'une manière exclusive chacun des deux diastéréoisomères lorsqu'on inverse l'ordre d'introduction des radicaux dans les deux réactions génératrices successives ».

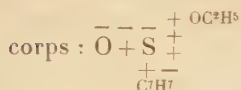
Si le composé cétonique présente un carbone asymétrique non au voisinage immédiat du carbonyle, il y a formation des deux alcools diastéréoisomères mais en quantités inégales, ce qui conduit à admettre que la rupture du carbonyle se produit d'une manière prépondérante sur l'une des liaisons de l'oxygène.

Critiquant les vues de Mc Kenzie qui seront exposées plus loin, les mêmes auteurs écrivent (160) : « Nous nous demandons s'il ne serait pas plus simple d'admettre que... sous l'influence du carbone asymétrique, les deux liaisons de l'O du carbonyle cétonique ne réagissent pas symétriquement. On pourrait supposer, en effet, qu'elles ne se présentent pas identiquement au réactif, si bien que l'action de celui-ci n'a pas lieu également sur les 2 liaisons de l'oxygène. »

Il reste à préciser, si possible, comment s'exerce la mystérieuse force inductrice du carbone asymétrique sur le carbonyle. C'est ce que Mc Kenzie puis Ritchie ont tenté de faire en s'appuyant sur des données électroniques.

6° *Données électroniques*. — Reprenant les idées de Pauly, Lowry [90-92], pour rendre compte des anomalies du pouvoir rotatoire du camphre, propose de les attribuer aux électrons de valence qui forment la liaison CO. Dans certaines conditions (activation), il y aurait déplacement d'un des électrons de C vers O, ce qui, poussé à l'extrême, amènerait

l'ionisation d'une des liaisons de CO et aboutirait à la formation d'une liaison semipolaire $C^+ - O^-$. Un tel état n'est pas stable puisque les mesures de parachors des corps possédant un carbonyle sont normales. Au contraire les parachors des toluènesulfonates sont anormaux, ce qui permet d'attribuer à SO une liaison semipolaire $S^+ - O^-$ et d'écrire ces

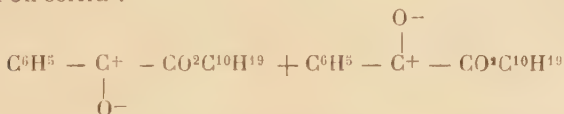


Cette notation fait apparaître un atome de S asymétrique, ce qui rend compte du fait que de tels sulfonates ont pu être dédoublés par Philipps [127] en antipodes actifs.

La combinaison des notions d'induction asymétrique et de liaisons semi-polaires permet de rendre compte des synthèses asymétriques partielles ([132] pp. 80 à 112). Ainsi dans le benzoylformiate de menthyle, l'activité du menthol induirait une modification électronique dans la liaison $C=O$ de sorte que les molécules activées (celles qui réagiront sur l'organo-magnésien) se présenteront sous la forme



que l'on écrira :



ce qui exprime que l'ester menthylique sous sa forme « activée » est un mélange de deux diastéréoisomères. La vitesse de réaction de chacun d'eux sur le magnésien est dès lors différente, ce qui aboutit à la formation de quantités inégales des alcools :



Après saponification on aura donc un acide atrolactique,

non plus racémique, mais partiellement actif. Les phénomènes de mutarotation des esters cétoniques ou de catalyse racémisante asymétrique peuvent s'expliquer de façon analogue. Pourtant, ces derniers phénomènes, sur lesquels nous ne pouvons nous étendre, peuvent aussi s'expliquer aisément, les premiers par la formation intermédiaire d'esters avec le solvant qui est toujours un alcool, les deuxièmes par la formation de desmotropes non asymétriques.

L'hypothèse électronique est insuffisante pour rendre compte de l'existence des couples de réactions dissymétriques que nous avons précédemment mentionnées. Il faut postuler, en outre, que c'est l'une des deux structures diastéréoisomères que peut prendre la cétone active qui entre en réaction sous l'influence du magnésien $R'MgX$ et que c'est l'autre structure qui réagit sur le magnésien $R''MgX$.

7° *Déformabilité de la molécule cétonique.* — Les données récentes de la Physique nous enseignent que la molécule de la

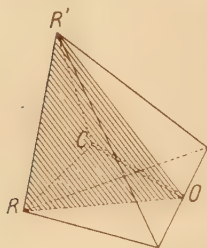


Fig. 3.

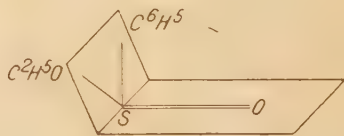


Fig. 4.

formaldéhyde est plane et que, dans les cétones, le carbonyle et les deux atomes de C qui lui sont fixés, sont dans un même plan (hachuré sur la figure 3). Si d'ailleurs, tel n'était pas le cas, les cétones pourraient être dédoublées en antipodes actifs ([42] p. 590). Au contraire, les mesures de moments polaires des sulfinates ont conduit à leur faire attribuer une formule non plane pour laquelle Bergmann et Tschudnowsky [14] proposent le schéma ci-contre fig. 4). Cette

représentation comporte la possibilité d'énantiomorphie et rend compte par conséquent du dédoublement opéré par Philipps [127].

Une telle représentation ([132] p. 102) ou une représentation équivalente (telle que celle de la fig. 5) dans laquelle la liaison cétonique n'est pas symétriquement placée par rapport aux substituants R et R' (R comportant un carbone asymétrique), permet de rendre compte de toutes les synthèses asymétriques partielles mentionnées. En effet le simple examen des figures montre qu'il y a une région privilégiée où un radical nouveau, R'' , venant attaquer le C peut électivement se placer. Si donc un

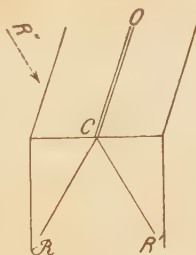


Fig. 5.

radical R (comportant un C asymétrique) influence sur la position de l'oxygène dans la cétone $RCOR'$, il ne se formera, par action du magnésien $R''MgX$ qu'un seul alcool tertiaire $RCOH(R')R''$; on suppose, ce qui semble évident, que les actions de $+R$ et de $-R$ sur la position de l'O sont inverses.

La place du radical R'' substituant dans le cas de la cétone $RCOR'$ et celle du radical R' substituant dans le cas de la cétone $RCOR''$, sera la même, de sorte que l'ordre de succession des substituants différera dans les deux cas et les deux alcools formés seront diastéréoisomères. Les schémas de la page suivante dans lesquels, pour plus de clarté, nous avons supprimé la figuration des plans, illustrent cette conception.

Les mesures physiques semblent être rares dans le domaine des cétones à carbone asymétrique ⁽¹⁾ et ne permettent pas de penser que la forme stable de telles cétones ne soit pas la forme plane classique. Cela n'exclut pas, pour les molécules « activées » qui seules entrent en réaction, la possibilité de présenter une structure déformée.

(1) Nous remercions M. J.-P. Mathieu des renseignements qu'il nous a obligeamment fournis.

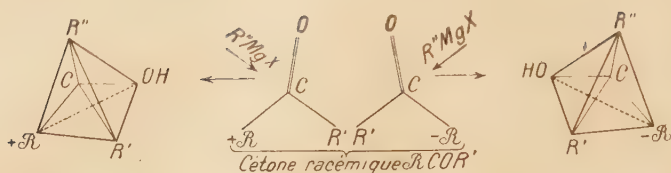


Fig. 6. — La cétone racémique $R'COR''$ donne un alcool racémique unique par action de $R'MgX$.

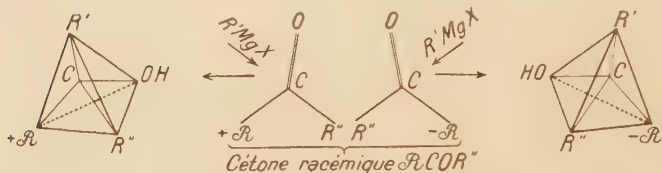


Fig. 6 bis. — La cétone racémique $R'COR''$ donne un alcool racémique unique par action de $R'MgX$; cet alcool est le diastéréoisomère de celui de la figure 6.

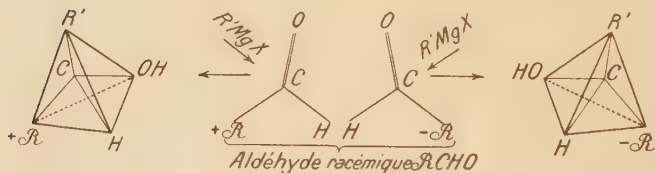


Fig. 7. — L'aldéhyde racémique $RCHO$ donne un alcool racémique unique par action de $R'MgX$.

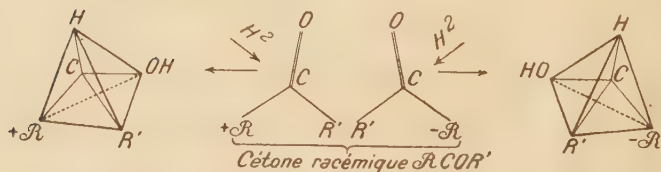


Fig. 7 bis. — La cétone racémique $R'COR'$ donne un alcool racémique unique par hydrogénation; cet alcool est le diastéréoisomère de celui de la figure 7.

En résumé, diverses hypothèses sont capables de rendre compte des phénomènes de synthèses asymétriques partielles. Celles qui vont le plus loin dans l'analyse des phénomènes supposent que le carbone asymétrique exerce une influence inductrice sur le groupement carbonyle, influence qui se traduirait :

1° soit par l'apparition d'une liaison semipolaire $C^+ - O^-$, créant dans le corps asymétrique un deuxième centre d'asymétrie avant même l'attaque du réactif.

2° soit par la déformation de la molécule cétonique qui ne reste plus plane, de sorte que le C cétonique présente une région privilégiée pour l'attaque par le réactif.

Cette dernière hypothèse peut rendre compte de tous les faits observés ; elle n'a pas encore reçu de confirmation physique. Il faut se contenter de supposer que seules les molécules qui sont capables d'entrer en réaction (molécules activées) présenteraient cette structure particulière.

DEUXIÈME PARTIE

OBTENTION EXCLUSIVE D'UN ALCOOL OU DE SON DIASTÉRÉOISOMÈRE PAR DES RÉACTIONS NE COMPORTANT PAS CRÉATION DE NOUVEAUX CENTRES D'ASYMÉTRIE

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES RÉACTIONS NE CRÉANT PAS DE NOUVEAU CARBONE ASYMÉTRIQUE SUR DES CORPS QUI EN POSSÈDENT DÉJÀ

Après avoir montré la possibilité d'obtenir l'un ou l'autre des diastéréoisomères prévisibles par des réactions dissymétriques appropriées, il nous a paru qu'il ne serait pas sans intérêt d'essayer d'obtenir les mêmes alcools que ceux décrits dans la première partie mais par des procédés différents qui permettraient :

- 1° de donner une nouvelle identification à nos produits,
- 2° d'apporter une contribution à l'étude du mécanisme de certaines réactions capables de s'exercer sans modification de la structure dissymétrique préexistante.

Nous n'étudierons, dans ce chapitre introductif que les réactions des types utilisés par nous, c'est-à-dire celles dans lesquelles les réactifs agissent directement sur les carbones asymétriques en modifiant ou non les positions relatives des substituants autour de ces carbones asymétriques.

Le changement de signe du pouvoir rotatoire au cours de certaines réactions chimiques est un phénomène qui fut mis en évidence par Walden et qui, depuis lors, a donné lieu à un nombre considérable de travaux. La multiplicité des

exemples n'a fait qu'augmenter l'étrangeté du phénomène et l'incompréhension des chimistes, à tel point que l'on a pu considérer comme normales les réactions qui comportaient une inversion de pouvoir rotatoire, et suggérer que les réactions qui n'en comportaient pas étaient le résultat d'une double inversion.

Dans le cas d'un corps possédant deux carbones asymétriques, si l'inversion ne porte que sur l'un seulement des deux carbones asymétriques, le corps sera transformé en son diastéréoisomère (*dD* donnera *dL* par exemple); si le corps initial est racémique, l'inversion donnera naissance au racémique diastéréoisomère (*dD* + *lL* donnera *dL* + *lD*). A des opérations de cette espèce, on donne le nom de *stéréomutation*, nom souvent improprement réservé (39) à la transformation d'un isomère *cis* en isomère *trans* ou réciproquement. Les stéréomutations qui transforment un racémique en dérivés de son diastéréoisomère ne peuvent être mises en évidence que dans quelques cas particuliers :

1° Si les substituants des deux carbones asymétriques sont identiques, l'un des diastéréoisomères est dédoublable et l'autre ne l'est pas, de sorte que la stéréomutation peut être constatée.

2° Si deux diastéréoisomères sont transformables en un même dérivé, c'est que l'un d'entre eux a subi une stéréomutation totale au cours des transformations qu'il a subies pour donner ce dérivé; tel est le cas, par exemple, des deux diphenyl-1-2-propanols-1 que nous avons décrits, puisqu'ils fournissent le même dérivé chloré cristallisé.

Un cas particulièrement fréquent est l'existence d'une stéréomutation partielle, un corps se transformant partiellement en dérivés de son diastéréoisomère. La suite de transformations étudiée par Kuhn et Ebel [83] est, à ce point de vue, très instructive. L'acide maléique (*cis*) traité par l'acide hypochloreux donne un unique hydroxyacide chloré qui, par HOK donne un acide glycidique $\text{COOH} - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOH}$

dédoublable, donc *trans*. Il y a eu stéréomutation totale dans l'une des deux opérations, vraisemblablement dans la deuxième. L'hydrolyse de cet acide glycidique donne naissance à 1/3 d'acide tartrique racémique et 2/3 d'acide indédoublable; il y a donc eu stéréomutation partielle des 2/3 de l'acide glycidique. L'acide fumarique (*trans*) fournit par action de ClOH un mélange des deux chlorhydrines diastéréoisomères (stéréomutation partielle). La chlorhydrine supposée *trans* fournit par HOK un acide glycidique indédoublable, donc *cis* (stéréomutation totale) dont l'hydrolyse donne 100 o/o d'acide racémique (stéréomutation totale).

Ces exemples montrent combien les stéréomutations paraissent être des phénomènes capricieux et comme il serait vain de chercher une loi qui les régit. Pourtant, il existe des groupes de réactions qui semblent régulières; ainsi les travaux de Böseken [16] et de son école ont montré que l'ouverture par hydratation des époxydes de carbures cycliques (auxquels il semble logique d'attribuer la structure *cis*) produit une stéréomutation totale puisqu'il se forme exclusivement des glycols *trans*. La mutation est incomplète dans les époxydes de carbures non cycliques; l'oxyde de stilbène fournit, en effet, un mélange d'hydrobenzoïne et d'isohydrobenzoïne; de même M. Darmon [32] obtient un mélange d'alcools diastéréoisomères par hydratation du phényl 3-époxy 1-2-propanol-3 ou du phényl 3-époxy-2-3-propanol-1.

Le travail de J. Lévy et J. Sfras [88] a montré que l'ouverture des époxydes à carbone asymétrique sous l'influence de NH_3 ou des amines donne naissance à une seule amine, ce qui permet de conclure à l'absence de mutation ou à une stéréomutation totale.

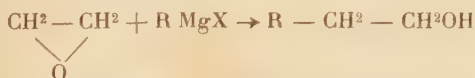
Dans les deux chapitres qui vont suivre, nous allons étudier, au point de vue stérique, l'ouverture du cycle époxydique sous l'influence des organomagnésiens, ou sous l'influence de l'hydrogène.

CHAPITRE II

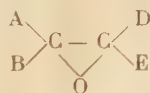
ACTION DES COMPOSÉS ORGANOMAGNÉSIENS SUR CERTAINS ÉPOXYDES

L'action des dérivés organomagnésien sur les époxydes s'effectue le plus souvent suivant l'un ou l'autre des modes réactionnels ci-après : tantôt les oxydes réagissent sous leur forme cyclique : il y a rupture du pont oxydique et formation d'un alcool par fixation du radical sur l'atome de C dont l'O s'est détaché [61] ; tantôt, au contraire, ces époxydes fonctionnent comme s'ils avaient subi une isomérisation préalable en aldéhyde ou en cétone et fournissent un alcool secondaire ou tertiaire [152 et 69]. La formation d'halohydrine signalée par Blaise [15] et retrouvée par Ribas et Tapia [131] est assez exceptionnelle et ne s'observe que pour des températures et des proportions de corps réagissants bien déterminées.

De ces modes de réaction, seul nous intéresse celui qui conduit à la formation d'alcool par rupture du pont oxydique suivant les schéma :



Si la réaction porte sur des éthylènes substitués



deux éléments sont à considérer : 1) la rupture, qui peut être soit unilatérale et donner l'un des alcools $AB(OH)C - C(R)DE$, ou $ABRC - C(OH)DE$, soit bilatérale et donner un mélange de ces deux alcools ; 2) les positions respectives des substituants : si celles-ci ne sont pas modifiées, on aura un alcool du type $AB(R)C - C(OH)DE$; si la position de l'un des substituants est modifiée (rotation d'un des C par rapport à l'autre au cours de la réaction), on aura un alcool du type $AB(R)C - CD(OH)E$ qui est un diastéréoisomère du précédent. On voit donc que, dans le cas le plus défavorable, c'est-à-dire si la rupture n'est pas unilatérale et s'il y a stéréomutation partielle, un organomagnésien agissant sur un époxyde pourra donner quatre alcools ⁽¹⁾ (voir le tableau page suivante), et cela, sans préjudice des réactions secondaires dues à une isomérisation partielle en aldéhyde ou cétone, à une réduction, à une déshydratation, à une condensation, à une polymérisation, etc.

Si, malgré ces possibilités de difficultés, nous avons fait des recherches personnelles dans cette direction, c'est d'une part parce que nous connaissions les alcools qui devaient être les produits normaux de la réaction, et, c'est d'autre part, parce que des résultats encourageants avaient été obtenus par Godchot et Bedos [54-57 et 11-12] dans des cas analogues. Ces auteurs font réagir des organomagnésiens sur des époxycyclohexanes méthylés ou non et ils obtiennent, dans chacune des réactions, un alcool unique, liquide, il est vrai, mais donnant des uréthanes ou des allophanates cristallisés et dont les isomères ont été préparés par d'autres méthodes.

(¹) En réalité, le nombre des isomères actifs prévisibles est de huit, quatre pour chacun des époxydes antipodes soit quatre isomères racémiques. Naturellement, puisqu'on envisage la possibilité d'une stéréomutation, les deux époxydes racémiques diastéréoisomères donnent naissance aux huit mêmes alcools actifs ; il n'y a pas seize isomères au total, mais huit.

EPOXYDE RACÉMIQUE			
$ \begin{array}{c} d \text{ A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} \quad \Bigg \quad \begin{array}{c} l \text{ B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} $			
Alcool provenant de la rupture du pont oxydique	exclusivement à droite	avec stéréomutation	$ \begin{array}{c} \text{A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} - \text{C} - \text{C} - \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{E} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \text{B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} - \text{C} - \text{C} - \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{D} \end{array} $
		sans stéréomutation	$ \begin{array}{c} \text{A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} - \text{C} - \text{C} - \text{E} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{R} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \text{B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} - \text{C} - \text{C} - \text{D} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{R} \end{array} $
	exclusivement à gauche	avec stéréomutation	$ \begin{array}{c} \text{A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} - \text{C} - \text{C} - \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{E} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \text{B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} - \text{C} - \text{C} - \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{D} \end{array} $
		sans stéréomutation	$ \begin{array}{c} \text{A} \quad \quad \quad \text{D} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} - \text{C} - \text{C} - \text{E} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{OH} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \text{B} \quad \quad \quad \text{E} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{A} - \text{C} - \text{C} - \text{D} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \quad \quad \text{OH} \end{array} $

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Les essais que nous avons entrepris à l'aide d'époxydes non symétriques (*p*-anisyl-1-phényl-2-époxyéthane et *p*-tolyl-1-phényl-2-époxyéthane) ont échoué, probablement par suite de la mise en jeu d'une ou de plusieurs des causes d'erreurs signalées plus haut et notamment rupture non unilatérale, isomérisation, etc. Aussi avons-nous par la suite employé un

époxyde symétrique qui pouvait nous conduire aux alcools précédemment isolés : le diphenylepoxyethane symétrique ou oxyde de stilbène.

Même dans le cas le plus favorable, qui fut le nôtre : attention d'un unique alcool, il est impossible de savoir s'il y a eu, ou non, stéréomutation. Tout ce que l'on peut affirmer, c'est que si la stéréomutation a eu lieu, elle a été sensiblement totale. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de chercher si les époxydes diastéréoisomères donnent bien les deux alcools diastéréoisomères. Ce fait a été vérifié dans deux exemples sur trois : il ne permet d'ailleurs pas d'affirmer qu'il n'y a pas eu stéréomutation mais seulement que si celle-ci se produit, elle est sensiblement totale pour chacun des deux époxydes. Nous avons fait agir sur les oxydes de stilbène et d'isostilbène les dérivés magnésiens de CH_3I , CH_3Br , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$. Les résultats obtenus avec les halogénures de magnésium méthyle étant les moins cohérents, seront exposés en dernier lieu.

1° *Action du bromure de magnésium méthyle sur l'oxyde de stilbène.* — A côté d'une certaine quantité de stilbène régénéré, on note la formation d'un alcool cristallisé, F. 82° , le diphenyl-1-2-butanol-1 (β), identique à celui obtenu par réduction de l'éthyl-désoxybenzoïne.

2° *Action du bromure de magnésium éthyle sur l'oxyde d'isostilbène.* — On obtient, en outre du stilbène, un alcool liquide, identifié par ses dérivés, à celui fourni par action de BrMgC_2H_5 sur l'aldéhyde phényléthylacétique. Cet alcool est donc le diastéréoisomère (α) du produit fusible à 50° obtenu dans l'opération précédente.

3° *Action du chlorure de magnésium benzyle sur l'oxyde de stilbène.* — Un alcool cristallisé, fusible à 57° a été isolé : il a été identifié au triphenyl-1-2-3 propanol-1 (β), obtenu dans la réduction de la benzyl-désoxybenzoïne. La réaction livre également une importante proportion de stilbène.

4° *Action du chlorure de magnésium benzyle sur l'oxyde*

d'isostilbene. — A côté du stilbene, l'unique produit isolé est un corps fusible à 92° qui a été identifié au triphényl-1-2-3 propanol-1 (2) obtenu par action du bromure de magnésium phényle sur l'aldéhyde phénylbenzylacétique.

5° *Action de l'iodure de magnésium méthyle sur l'oxyde de stilbene*. — Cette réaction a été particulièrement étudiée à cause des résultats anormaux auxquels elle conduit. On isole en effet généralement trois produits cristallisés : du stilbene, un produit fusible à 138° et un produit fusible à 282°. La composition centésimale du corps fondant à 138° et sa cryoscopie correspondent à la formule de l'éther-oxyde de l'alcool attendu : $2C^{10}H^{10}O \rightarrow H^2O + C^{10}H^{10}O$; une telle réaction n'est pas exceptionnelle; elle a été signalée pour la première fois par A. Behal (13) dans l'action de $IMgCH^3$ sur le pipéronal. Le corps fusible à 282° a même formule centésimale que l'alcool normalement attendu et en est sans doute un polymère.

Ni la température, ni les proportions respectives des réactifs ne paraissent influencer la réaction. Pourtant, dans certains cas, il semble y avoir fixation d'iode avec formation de composés labiles qui, après décomposition, fournissent trois corps, non identifiés, fusibles respectivement à 56°, 125° et 130°; seul le premier de ces corps a pu être obtenu en quantité suffisante pour être purifié et analysé, mais la composition centésimale ne correspond à aucune formule simple.

Pour tenter d'identifier directement les produits F. 138° et F. 56°, nous avons préparé les corps suivants :

le dimère de l'oxyde de stilbene F. 132° (anhydride d'hydrobenzoïne);

le diphenyl-1-1 propanol-2 F. 62° (qui se formerait si l'époxyde réagissait sous sa forme isomère aldéhydique);

le diphenyl-1-2 propanol-2 F. 51° (qui se formerait si l'époxyde réagissait sous sa forme isomère cétonique).

6° *Action de l'iodure de magnésium méthyle sur l'oxyde d'isostilbene*. — On n'obtient que du stilbene.

7^o *Action du bromure de magnésium méthyle sur l'oxyde de stilbène.* — A côté d'une forte proportion de stilbène on obtient une huile non homogène d'où l'on peut, par distillation fractionnée, séparer une petite quantité d'un liquide pur qui a été identifié au diphényl-1-2 propanol-1 (α).

8^o *Action du bromure de magnésium méthyle sur l'oxyde d'isostilbène.* — On obtient avec une forte proportion de stilbène, le même diphényl-1-2 propanol-1 (α) que celui obtenu dans l'opération précédente.

Remarques. — 1^o Il est curieux (mais non exceptionnel) de constater les actions dissemblables sur les mêmes époxydes, de deux magnésiens ne différant que par leur halogène (IMgCH^3 et BrMgCH^3).

2^o Alors que la fixation de C^2H^5 ou de C^7H^7 sur les époxydes stéréoisomères conduit à l'obtention respective des alcools stéréoisomères, la fixation de CH^3 donne, pour les deux époxydes, un même alcool. Il y a donc eu stéréomutation ; il est logique de penser que cette stéréomutation a eu lieu dans la réaction sur l'oxyde de stilbène *trans* puisqu'elle conduit à l'alcool (α) et que c'est l'isomère (β) que l'oxyde *trans* fournit dans les autres cas. Le rendement particulièrement faible est sans doute imputable à des bouleversements moléculaires dont la stéréomutation serait le témoin.

3^o La formation de fortes proportions de stilbène aux dépens de l'époxyde dans ces 8 réactions est difficilement explicable. On peut penser que l'époxyde se décompose partiellement, comme il le fait sous l'action de la chaleur, en aldéhyde benzoïque et stilbène, mais ni cet aldéhyde, ni les alcools aisément caractérisables qu'il donne avec les divers organomagnésiens n'ont pu être décelés parmi les produits de réaction. Il est aussi possible de rendre compte de la formation de stilbène en supposant, soit que l'oxygène s'est dégagé (ce qui est peu vraisemblable), soit qu'il a oxydé le magnésien en le transformant en alcoolate. La présence de CH^3OH ou de $\text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$ n'a pas été recherchée ; elle n'aurait

pas été convaincante car ICH^3 et BrC^2H^5 toujours en excès, en fournissent facilement au contact de l'eau. Par contre, la présence de l'alcool benzylique a été recherchée, et, bien que cet alcool n'ait pu être isolé, de fortes présomptions de sa présence ont été obtenues.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — PRÉPARATION DES OXYDES DE STILBÈNE ET D'ISOSTILBÈNE

a) *Préparation du stilbène* (diphényléthylène symétrique *trans*) $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}^6\text{H}^5$. — Ce carbure a été préparé α) par déshydratation de l'alcool correspondant, β) par décarboxylation de l'acide stilbène-carbonique.

α) *Déshydratation du diphényl-1-2-éthanol (hydrate de stilbène)* $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH}^2 - \text{CHOH} - \text{C}^6\text{H}^5$. — Cet alcool a été préparé par la méthode de Hell qui consiste à faire réagir la benzaldéhyde sur le dérivé magnésien du chlorure de benzyne. Après décomposition et entraînement à la vapeur, on obtient l'hydrate de stilbène, F. 66° qui cristallise difficilement. Il n'y a aucun avantage à passer par le produit cristallisé. Rendement : 40 o/o de la quantité d'aldéhyde.

Le produit cristallisé ou huileux obtenu dans la préparation précédente est assez résistant à la déshydratation ; la simple distillation à la pression atmosphérique ne produit pas une déshydratation complète de même que l'ébullition prolongée avec SO^4H^2 à 25 o/o ou avec la ponce sulfurique. Au contraire la déshydratation peut être obtenue par distillation sur de la ponce sulfurique ou sur de la terre d'infusoires ou enfin sur bisulfate de potassium. Le rendement est sensiblement le même dans les trois cas, environ 80 o/o. C'est par distillation sur SO^4KH , que le stilbène obtenu est d'emblée le plus pur.

β) *Décarboxylation de l'acide stilbène-carbonique* (acide phénylcinnamique ou diphényl-2-3-propène-2-oïque-1) $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} = \text{C}(\text{C}^6\text{H}^5)\text{COOH}$. — Cet acide, F. 172° , s'obtient

avec un rendement de 50 0 0 par réaction de Perkin entre l'aldéhyde benzoïque et l'acide phénylacétique en présence de pipéridine suivant la technique de Hewitt, Lewcock et Pope [50]. La décarboxylation ne se fait pas par simple distillation: la distillation sur baryte conseillée par Stœrmer [146], ou sur ponce barytée, décompose le produit; le mieux est de distiller à la pression ordinaire en faisant traverser aux vapeurs une colonne de 4-5 cm. de hauteur de ponce barytée; on recueille la fraction passant de 240 à 320° qui se prend rapidement en masse. Le rendement en stilbène est de 25 0 0. La grande rapidité de cette opération la rendrait beaucoup plus avantageuse que la méthode par déshydratation, si elle n'était d'une irrégularité dont la production simultanée des acides et des carbures stéréoisomères peut rendre compte. Par la suite, nous avons préféré préparer le stilbène par la méthode de déshydratation du diphenyl-éthanol.

b) *Préparation de l'isostilbène (diphenyléthylène symétrique, cis)*. — Ce carbure que l'on peut obtenir en petites quantités par action prolongée de la lumière ultraviolette sur le stilbène, a été préparé: 1) par hydrogénation catalytique du tolane, 2) par décarboxylation catalytique de l'acide stilbène-carbonique.

1) *Hydrogénation catalytique du tolane*. $C^6H^5 - C \equiv C - C^6H^5$. — Le tolane a été obtenu par action de la potasse sur les deux dichloro-dibenzyles diastéréoisomères $(C^6H^5-CHCl)_2$. Ces derniers s'obtiennent par la méthode de Limpricht et Schwanert [89, 20 g. de stilbène (1 mol.) sont additionnés d'un peu de $POCl_3$ (catalyseur) et de 46 g. de Cl^5P (1 mol.). Chauffer à 170° une heure. Après traitement à l'eau et neutralisation, les chlorodibenzyles cristallisent partiellement: celui fusible à 193° cristallise d'abord, puis apparaît le diastéréoisomère fusible à 93°; le rendement est de 25 0 0. Les chlorodibenzyles, traités par la potasse soit à la pression ordinaire, soit, mieux à l'auto-

clave donnent du tolane (Fittig et Ammann 48]). Le traitement à l'autoclave est beaucoup plus avantageux, car on peut obtenir avec un meilleur rendement des quantités plus importantes de carbure. 40 g. (1 mol.) de dichlorodibenzyle F. 193°, et 200 g. (2,4 mol. soit 1,2 fois la quantité théorique) de potasse alcoolique à 11 0/0 sont chauffés dans un autoclave pendant 2 heures environ à 180° (15 à 16 atmosphères). Le tolane ainsi formé est purifié par cristallisation dans l'alcool à 60° puis à 70° (F. 60°).

L'hydrogénation du tolane qui peut être faite par divers moyens chimiques (couple Zn-Cu, HI, etc.) se fait avec un meilleur rendement par des procédés catalytiques. Cette réaction a été souvent étudiée dans le but de préciser si la fixation d'une molécule d'hydrogène sur un dérivé acétylénique aboutirait bien à l'obtention exclusive du dérivé *cis* comme cela paraît logique. Des diverses méthodes qui ont été proposées, nous n'avons retenu que celle de Bourguel [18] car cet auteur a obtenu l'isostilbène avec un rendement de 100 0/0. Le catalyseur employé était du palladium colloïdal protégé par l'amidon, obtenu par réduction du chloropalladite et purifié par dialyse. 6 g. de tolane sont dissous dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle redistillé et additionnés de 40 cm³ de la suspension amidonnée de Pd (0,15 g. de Pd). La fiole à catalyse est connectée à une jauge à H² industriel purifié; la fixation d'hydrogène est très régulière puisque la courbe de fixation en fonction du temps a été une droite. Il faut arrêter l'opération quand la quantité théorique (soit 825 cm³ à 24°) est fixée, faute de quoi on formerait du dibenzyle. La fixation a été réalisée en 3 heures. Dans une autre opération portant sur 9 g. de tolane, la catalyse a été moins active, puisqu'il a fallu 15 heures pour fixer les 1 200 cm³ théoriquement nécessaires. L'ester acétique est ensuite évaporé dans un vide partiel sans dépasser 50°. Le résidu huileux, à odeur de muguet, placé dans un mélange réfrigérant, laisse cristalliser un peu de stilbène qui est séparé, puis le résidu est

rapidement distillé dans le vide. L'isostilbène passe à 140-145° sous 16 mm. ; il reste dans le ballon une petite quantité de stilbène, soit préformé, soit formé au cours de la distillation. Le distillat est immédiatement soumis à l'oxydation perbenzoïque car il s'isomériserait rapidement.

β) *Décarboxylation catalytique de l'acide stilbène carbonique*. — Cette méthode de préparation, toute récente [148], est plus rapide que la précédente ; elle consiste à décarboxyler l'acide stilbène carbonique au moyen de chromite de cuivre, en présence de quinoléine ; la décarboxylation par la baryte de ce même acide conduit surtout au stilbène (voir plus haut). Le catalyseur est préparé suivant la méthode d'Adkins et Connor [4] à partir de bichromate d'ammonium en solution ammoniacale et de nitrate de cuivre ; le précipité roux de chromate de cuivre est séché et calciné. On obtient, après refroidissement, une substance brun-noirâtre « si finement pulvérulente, qu'elle paraît liquide lorsqu'on agite la capsule ».

A 12 g. d'acide stilbène-carbonique fusible à 172°, on ajoute 120 cm³ de quinoléine et 1 g. du chromite de Cu précédent. Chauffer pendant 50-55 minutes à 210°-220° au bain d'huile. Eliminer la quinoléine par lavage à ClH. Le résidu contient un peu de quinoléine et de goudrons ; une rapide agitation avec de l'éther de pétrole glacé suivie de filtration permet de les séparer. Distiller dans le vide la solution éthéro-pétrolique, qui est incolore et limpide. Après le départ du solvant, la presque totalité du produit passe à 140° sous 20 mm. On obtient ainsi 4 g. 5 d'isostilbène, soit un rendement de 45 0/0 environ. L'isostilbène ainsi préparé, quoique plus stable que celui préparé par hydrogénation catalytique a été utilisé immédiatement.

c) *Oxydation perbenzoïque du stilbène et de l'isostilbène*. — Nous avons réalisé l'oxydation des carbures en époxydes par la méthode de Prilesjaïeff rendue d'emploi aisé par la technique de J. Lévy et R. Lagrave [87]. Le peroxyde de

benzoyle du commerce est souvent très impur et le point de fusion $F. 104^{\circ}$ n'est pas toujours un critère suffisant de pureté; il est bon d'opérer le titrage par transformation rapide en peracide et iodométrie. Le peroxyde doit le plus souvent être recristallisé soit dans l'alcool, soit dans CH_2Cl_2 , soit, plus avantageusement, dans $CHCl_3$ (200 cm^3 pour 200 g. de peroxyde). 60 g. de peroxyde purifié sont traités par l'éthylate de sodium; l'acide perbenzoïque est libéré par SO_4H^2 et extrait dans du chloroforme. Les solutions chloroformiques sont séchées et leur volume est mesuré. Leur titre en oxygène est déterminé par iodométrie. Le rendement en O_2 d'une telle opération est d'environ 2,5 à 3 g. 5.

Nous avons également employé la technique simplifiée décrite dans « Synthèses organiques » [147]; quoique nos rendements en O_2 aient été excellents, nous n'avons jamais pu fixer cet oxygène sur les carbures éthyléniques, même en laissant l'oxydation se poursuivre à la glacière. (Sans doute l'alcool méthylique, qu'il faut employer dans cette méthode pour dissoudre le Na, contenait-il un catalyseur négatif). Nous avons eu connaissance de cette technique trop tardivement pour persévérer dans son emploi.

Le stilbène ou l'isostilbène à oxyder sont dissous dans un léger excès de solution chloroformique d'acide perbenzoïque. L'oxygène disparaît en 4-5 jours à la température du laboratoire et à l'obscurité. Après élimination de l'acide benzoïque par traitement à CO_3Na^2 et évaporation du chloroforme, l'huile résiduelle ne tarde pas à cristalliser. Il reste parfois un peu de stilbène non oxydé qu'il est facile de séparer par cristallisation fractionnée dans l'alcool. Le rendement est de 80-90 o/o. L'oxyde du *trans*-stilbène est fusible à 69° [157]. L'oxyde du *cis*-stilbène (isostilbène) est fusible à 42° [17 et 130].

II. — ACTION DU BROMURE DE MAGNÉSIUM ÉTHYLE SUR LES OXYDES DE STILBÈNE

a) *Action de $BrMgC^2H^5$ sur l'oxyde du stilbène trans.* — Le magnésien du bromure d'éthyle a été préparé à la manière habituelle, titré et additionné de la quantité théorique, soit 20 g. d'oxyde de stilbène (F. 69°) en solution dans l'éther anhydre. La réaction est faible. Le magnésien est chauffé modérément pendant 2 h. 1/2 puis laissé en repos pendant une nuit. Le complexe est décomposé par la glace et la magnésie est dissoute dans SO^2H^2 à 10 o/o. La liqueur est épuisée à l'éther; les éthers sont neutralisés, lavés, séchés et distillés. Dans le résidu huileux apparaissent d'abord des cristaux de stilbène puis l'huile se prend en masse. Les cristaux, recristallisés dans l'alcool, fondent à 82°. Ils sont identiques à ceux du diphényl-1-2-butanol-1 (β) obtenus par réduction de l'éthyldésoxybenzoïne; au total, on récupère environ 5 g. de stilbène et on obtient 5 g. 6 de diphénylbutanol correspondant à un rendement de 25 o/o de la quantité d'époxyde mise en œuvre.

b) *Action de $BrMgC^2H^5$ sur l'oxyde d'isostilbène.* — 2 g. d'époxyde (F. 42°), en solution dans l'éther absolu, sont ajoutés à une quantité un peu supérieure à la quantité théorique de bromure de magnésium éthyle. La réaction est faible. Le complexe est chauffé et décomposé de la façon habituelle. Après évaporation des éthers d'épuisement, le résidu devient pâteux. Pour séparer la forte proportion de stilbène qui s'est formée, on entraîne à la vapeur pendant 2 heures. La partie non entraînée est épuisée à l'éther, les éthers sont séchés et évaporés; le résidu huileux abandonne de nouveaux cristaux de stilbène qui sont séparés par absorption de l'huile dans une plaque poreuse. La plaque est pulvérisée et épuisée à l'éther bouillant. Après évaporation de l'éther, il reste une petite quantité d'huile sur laquelle on fait agir

l'isocyanate de phényle. Il se forme rapidement des cristaux qui, après recristallisation dans l'alcool, fondent à 119° et sont identiques à ceux de la phényluréthane du diphenylbutanol (α).

III. — ACTION DU CHLORURE DE MAGNÉSIUM BENZYLE SUR LES OXYDES DE STILBÈNE

a) *Action de $\text{ClMgCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ sur l'oxyde de stilbène trans.* — On verse dans une quantité titrée de chlorure de magnésium benzyle, une quantité un peu inférieure à la quantité théorique, soit 10 g. d'oxyde de stilbène en solution dans l'éther anhydre. La réaction est plus vive que dans le cas de la réaction ci-dessus. Le complexe est traité comme il a été dit plus haut, décomposé par la glace et SO_4H_2 à 10 o/o et épuisé à l'éther. Après évaporation de l'éther, l'huile résiduelle qui ne tarde pas à se prendre en masse, est traitée par un courant de vapeur d'eau qui entraîne le chlorure de benzyle en excès, le dibenzyle formé par réaction de Wurtz puis le stilbène qui se forme toujours en quantité importante dans la réaction, et qui, s'il n'est pas éliminé, oblige à de laborieuses recristallisations. La partie non entraînée est épuisée à l'éther, les éthers sont séchés et distillés. Le résidu cristallise par addition d'un peu d'alcool en un produit fusible à 87° , qui a été identifié au triphénylpropanol (β). Dans les eaux-mères on retrouve de ce même alcool et un peu de stilbène. Le rendement, à partir de 10 g. d'époxyde, est de 8 g. de triphénylpropanol, soit 50 o/o ; on récupère environ 3 g. de stilbène.

Cette réaction a été recommencée plusieurs fois, et avec des rendements divers, pour essayer d'expliquer la formation du stilbène. Il n'a pu être décelé ni aldéhyde benzoïque ni phénylbenzylcarbinol, aussi avons-nous recherché la présence d'alcool benzylique qui se formerait par hydrolyse de l'alcoolate magnésien si celui-ci était produit par réduction

de l'époxyde : époxyde + $C^6H^5CH^2MgCl =$ stilbène + $C^6H^5CH^2OMgCl$. Nous avons systématiquement recherché l'alcool benzylique dans les eaux d'entraînement. Ces eaux sont épuisées à l'éther ; l'éther est séché et distillé ; le résidu est distillé dans le vide. On sépare trois portions passant l'une vers 68° - 78° l'autre de 78° à 88° ; la troisième portion n'est constituée que par quelques gouttes et passe de 160° à 200° , elle cristallise rapidement et est constituée par du dibenzyle. Les deux premières portions sont oxydées séparément par le mélange acétochromique dans les mêmes conditions, la plus volatile donne surtout de l'acide benzoïque. On peut penser que la première portion était surtout riche en chlorure de benzyle qui n'est pas très aisé à oxyder, la deuxième portion contenant davantage d'alcool benzylique, plus facilement oxydable et dont l'oxydation pourrait donc aller plus loin que celle de $C^6H^5CH^2Cl$ dans le même temps. Les faibles quantités obtenues ne nous ont pas permis de pousser l'analyse plus loin.

En préparant le complexe magnésien avec du Mg pur « Chaudron », la réaction de Wurtz est en partie évitée, le rendement en triphénylpropanol est augmenté (70 o/o) et il ne se forme que peu de stilbène.

b) *Action de $C^6H^5CH^2MgCl$ sur l'oxyde d'isostilbène.* — A un excès de chlorure de magnésium benzyle préparé à la manière habituelle, on ajoute 5 g. d'oxyde d'isostilbène dissous dans l'éther anhydre. La réaction présente sensiblement la même intensité que celle pratiquée avec l'époxyde F. 69° ; le complexe magnésien est décomposé et entraîné à la vapeur. La partie non entraînable est épuisée à l'éther ; les éthers sont séchés et évaporés ; le résidu cristallise spontanément et est placé sur plaque poreuse. Les cristaux ainsi obtenus fondent à 86° ; après deux recristallisations dans l'alcool, ils fondent à 92° et sont identifiés, par point de fusion mélangée, au triphényl-1-2-3-propanol-1 (α). Dans les eaux-mères, on retrouve encore ce même produit. La plaque poreuse est

pulvérisée, épuisée à l'éther ; les éthers sont évaporés ; l'huile résiduelle abandonne par séjour à la glacière d'abord un peu de dibenzyle, puis du triphénylpropanol (α) ; au total, on obtient environ 3 g. 5 de triphénylpropanol soit un rendement de 50 o/o.

IV. — ACTION DES HALOGÉNURES DE MAGNÉSIUM MÉTHYLE SUR LES OXYDES DE STILBÈNE

a) *Action de l'iodeure de magnésium méthyle sur l'oxyde de stilbène trans.* — Dans une première réaction, l'époxyde est ajouté, en solution étherée, à la quantité théorique de magnésien. La réaction est assez vive. La décomposition est effectuée avec SO^4H^2 dilué et les éthers, colorés en brun. rouge par l'iode, sont agités avec de l'hyposulfite, séchés et distillés ; le résidu forme une pâte que l'on traite par de l'alcool chaud. Une partie se dissout et laisse cristalliser un produit fusible à 133° ; dans les eaux-mères on retrouve ce même produit et du stilbène. La partie insoluble dans l'alcool est soluble dans l'acétone à ébullition et donne par refroidissement des cristaux fusibles vers 260° et par concentration des eaux-mères, on obtient avec ce même corps, du produit fusible à 133° déjà trouvé dans la portion soluble dans l'alcool.

Dans une deuxième réaction, nous avons modifié les conditions opératoires, espérant avoir ainsi plus de chances d'obtenir les diphenylpropanols attendus. Au lieu d'introduire l'époxyde dans le magnésien qui se trouve ainsi toujours en excès, nous avons introduit le magnésien titré dans la solution étherée d'époxyde. Après traitement à la manière habituelle nous n'avons retrouvé que du stilbène. *

Dans une troisième réaction, nous avons employé du Mg pur « Chaudron » et conduit l'opération comme d'habitude. Bien que les lavages aient été soigneusement effectués, il y a eu un abondant dégagement d'iode pendant l'entraînement comme si des combinaisons iodées labiles s'étaient formées

et se décomposaient. Les produits entraînés se retrouvent en partie dans le réfrigérant ; celui-ci est lavé à l'éther, l'éther est évaporé, il reste une huile qui cristallise par addition d'un peu d'alcool. Les premiers cristaux obtenus, après recristallisation dans l'alcool à 80°, fondent à 125° ; ils n'ont pu être identifiés, ni au stilbène (F. 124°), ni au dimère de l'oxyde de stilbène (F. 132°) préparé par ailleurs, ni au produit F. 133° obtenu dans la première réaction (voir plus haut) ; leur identification n'a pu être faite. Les eaux-mères alcooliques du produit fusible à 125° laissent, par concentration cristalliser un produit fusible à 54° que l'on retrouve également dans les eaux d'entraînement. La partie non entraînable à la vapeur est épuisée à l'éther. Par évaporation de l'éther, il cristallise un troisième produit, fusible à 130°, différent des produits fusibles à 125° et à 133° antérieurement isolés, différent également du dimère de l'époxyde, fusible à 132°.

Aussi bien dans les eaux d'entraînement que dans les portions non entraînaibles, on retrouve, en dehors des corps cristallisés ci-dessus, des quantités non négligeables d'huiles incristallisables, fixant plus ou moins facilement le brome mais sans donner de produits cristallisés caractéristiques ; ces huiles ne donnent pas de phényluréthanes.

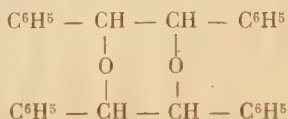
Les produits fusibles à 125° et à 132° ont été obtenus en quantités trop faibles pour être soumis à l'analyse. Par contre les produits fusibles à 133°, 260° et 54°, ont été soumis à plusieurs recristallisations dans l'alcool, dans l'éther de pétrole, et dans le mélange benzine-éther de pétrole, et ont pu être obtenus suffisamment purs pour être analysés ; ils fondent alors respectivement à 138°, 282° et 56°.

Nous avons enfin réalisé un dernier groupe de réactions en faisant varier la température et les proportions relatives des composants de façon à nous rendre compte si ces facteurs régissaient l'apparition de tel ou tel produit et s'ils seraient de nature à permettre l'obtention des diphenylpropanols

cherchés. Nous avons opéré, dans chaque cas, sur 8 g. d'époxyde en solution étherée et nous les avons versés lentement, soit dans l'équivalent de IMgCH_3 , soit dans une quantité double de ce magnésien; dans chacun de ces cas nous avons opéré, soit sans précaution de température (début 26° , fin 34°), soit en refroidissant de manière que la température reste comprise entre 3° et 4° . Dans chaque cas, les complexes ont été chauffés 2 heures, puis laissés 24 heures en repos et décomposés sur glace. La magnésie formée a été dissoute dans SO_4H_2 à 10 o/o ce qui provoquait un dégagement concomitant d'iode. Le liquide acide a été épuisé à l'éther; les éthers ont été lavés à l'hyposulfite puis à l'eau, séchés et distillés. Il ne semble pas que les conditions opératoires différentes aient modifié le cours de la réaction puisque, dans 3 cas sur 4, nous avons obtenu, avec un rendement de 50-60 o/o un mélange des mêmes produits fusibles l'un à 138° , l'autre à 282° , déjà signalés ci-dessus, avec de petites quantités de stilbène, et qu'il se forme environ 3 parties de produit F. 138° pour une de produit F. 282° . Au contraire, dans le 4^e cas (parties équimoléculaires de magnésien et d'époxyde, réaction faite à 3° - 4°), nous avons obtenu un produit huileux qui a été entraîné à la vapeur d'eau: il y a eu libération d'une forte quantité d'iode; la partie non entraînable contient du stilbène et du produit F. 282° ; les eaux d'entraînement abandonnent à l'éther un produit fusible à 56° , identique à celui trouvé antérieurement. Dans le réfrigérant où se condensaient les vapeurs d'entraînement, on retrouve du stilbène. Il semble donc découler de cette expérience, et de la 3^e réaction décrite ci-avant, que la formation du produit F. 56° ait lieu aux dépens du produit F. 138° lorsque de l'iode est retenu dans le milieu réactionnel. Nous avons essayé une oxydation directe de ce produit F. 138° par l'iode, à froid et à chaud, mais nous n'avons pu parvenir à le transformer; il faut donc croire que, sous des influences non élucidées, de l'iode peut se fixer d'une façon

labile sur les produits qui se forment dans la réaction de Grignard en en modifiant la nature.

Tentative d'identification du produit F. 138°. — Ce produit ne réagit pas sur l'isocyanate de phényle : l'oxydation acétochromique est difficile et ne permet d'isoler que de l'aldéhyde benzoïque. La déshydratation donne un produit fusible à 82° qui est différent du méthylstilbène. Nous avons alors pensé que ce produit 138 était le résultat de la dimérisation de l'époxyde, phénomène qui aurait pu se produire à la faveur de l'action condensante du Mg. Le dimère de l'oxyde de stilbène est l'anhydride de l'hydrobenzoïne (tétra-phényldioxane symétrique F. 132°)



Nous avons préparé ce corps par déshydratation de l'hydrobenzoïne pour faire une identification directe.

La benzoïne (obtenue par action d'une solution alcoolique de CNK sur la benzaldéhyde) a été réduite au moyen de l'amalgame de Na suivant la technique de Breuer et Zincke [23] ; la presque totalité de l'hydrobenzoïne précipite, elle est recristallisée dans l'alcool et fond alors à 134°.

Nous n'avons pu obtenir l'anhydride cherché par la méthode de Breuer et Zincke [23] ; traitement par SO^4H^2 à 20 o/o 1/2 heure à reflux, suivi d'un entraînement à la vapeur d'eau pour éliminer l'aldéhyde diphenylacétique. Pour obtenir la déshydratation partielle, il nous a fallu employer SO^4H^2 à 25 o/o pendant 45 minutes (un acide à 30 o/o conduit à un mélange incristallisable). Il se forme, par refroidissement, une pellicule cristalline qui est séparée par filtration. La bouillie cristalline est dissoute dans l'éther, les produits aldéhydiques sont éliminés par contact de quelques heures avec du bisulfite. Après évaporation de l'éther, on obtient des cristaux fondant à 129° qu'une recristallisation

dans l'alcool amène à F. 132°, qui sont différents de l'hydrobenzoïne et de la benzoïne et qui sont probablement le produit cherché. Ce corps est différent du produit que nous cherchons à identifier.

Nous avons alors pensé que le produit F. 138° était l'éther-oxyde du diphénylpropanol et nous avons réalisé une combustion et une cryoscopie.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 89,65 ; H, 6,69. Calculé pour $C^{30}H^{30}O$: C, 88,7 ; H, 7,39.

Cryoscopie. — Peu avantageuse dans le benzène, elle est plus aisée dans le camphre (méthode de Rast) mais les abaissements de température ne sont proportionnels aux concentrations que lorsqu'elles sont inférieures à 8 o/o ; l'abaissement a été de l'ordre de 6°, et le P. M. calculé est d'environ 420 (théorie 406). Toutefois, l'hydrolyse du présumé éther-oxyde n'a pu être réalisée par SO^4H^2 bouillant et sa synthèse par tentative de déshydratation partielle du diphénylpropanol a également échoué.

Tentative d'identification du produit F. 282°. — Ce produit diffère de celui (F. 266°) obtenu par hydrogénation de la méthyl-désoxybenzoïne ; il a été analysé et sa formule centésimale correspond à celle d'un polymère du diphénylpropanol :

Analyse. — Trouvé o/o : C, 84,28 ; H, 7,06. Calculé pour $(C^{15}H^{16}O)^n$: C, 84,90 ; H, 7,54.

Tentative d'identification du produit F. 56°. — Ce corps n'a pu être identifié ni au diphénylpropanol (β) F. 48°, ni au dibenzyle, ni à l'époxyde initial, ni au tolane, ni à la désoxybenzoïne ; une amorce de ce corps ne provoque pas la cristallisation du diphénylpropanol (α). Nous avons alors pensé que l'époxyde agissait sous sa forme isomère aldéhydique (diphénylacétaldéhyde) ou cétonique (désoxybenzoïne), car le diphényl-1-1-propanol-2 et le diphényl-1-2-propanol-2 qui prendraient naissance sont fusibles l'un à 61°, l'autre à 51°.

La formule de combustion ne nous a pas éclairé sur la structure probable du corps F. 56⁰.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 83,77 ; H, 6,39.

Préparation du diphényl-1-1-propanol-2 (C⁶H⁵)² — CH — CHOH — CH³. — La préparation est effectuée suivant les indications de J. Lévy, Gallais et Abragam [85] à partir de l'aldéhyde diphénylacétique obtenu lui-même par la méthode de Sommelet [144] : action de l'éthoxyacétate d'éthyle sur BrMgC⁶H⁵, déshydratation de l'ester ainsi obtenu par HCOOH et extraction de l'aldéhyde par l'intermédiaire de sa combinaison bisulfite. L'aldéhyde est libéré par chauffage avec CO³Na² puis distillé, il passe à 175⁰-180⁰ sous 18 mm. Le rendement est de 17 o/o à partir de l'ester mis en œuvre. L'aldéhyde diphénylacétique est versé dans la quantité théorique de IMgCH³. Après décomposition et épuisements, on obtient un produit fusible à 61⁰ (phényluréthane F. 124-125⁰).

Préparation du méthyl-phényl-benzyl-carbinol (diphényl-1-2-propanol-2) CH³(C⁶H⁵)(C⁷H⁷)COH. — Ce corps qui résulterait de l'action de IMgCH³ sur la désoxybenzoïne se prépare plus rapidement par action du chlorure de magnésium benzyle sur l'acétophénone suivant les indications de Hell [68]. Après décomposition et entraînement à la vapeur, le résidu cristallise par addition d'un peu d'éther de pétrole et donne un produit fusible à 51⁰, différent du produit que nous cherchions à identifier.

b) *Action de IMgCH³ sur l'oxyde d'isostilbène.* — A la quantité théorique de magnésien, on ajoute de l'oxyde d'isostilbène F. 42⁰, en solution étherée ; la réaction est peu intense. Après décomposition, épuisement à l'éther et évaporation de ce solvant, il reste une huile qui se transforme spontanément en une bouillie cristalline. Cette bouillie est placée sur plaque poreuse. Les cristaux sont identifiés au stilbène. La plaque est pulvérisée, épuisée à l'éther, l'éther est évaporé ; il reste une petite quantité d'huile, où

cristallise encore du stilbène. L'huile, mise en contact avec l'isocyanate de phényle, ne donne pas de phényluréthane. Ces essais n'ont pas été répétés, à cause de la difficulté de préparation de l'époxyde et des résultats peu encourageants obtenus avec l'oxyde du *trans* stilbène.

c *Action du bromure de magnésium méthyle sur l'oxyde de stilbène trans.* — La solution étherée de 8 g. d'époxyde (F. 69°) a été versée peu à peu dans une quantité équivalente de solution de BrMgCH_3 préparée à partir de 2 g. de Mg et de 8 g. de BrCH_3 . La réaction est assez paresseuse. Elle est complétée par un chauffage de 2 heures. Après une nuit de repos, le complexe est décomposé sur glace, additionné de SO^4H^2 à 10 0/0 et épuisé à l'éther. Après évaporation du solvant, il reste un produit huileux où cristallise du stilbène. Le stilbène est essoré et le résidu est entraîné à la vapeur d'eau. Dans les eaux d'entraînement et dans le réfrigérant, on retrouve du stilbène et une huile incristallisable, fixant le brome et qui contient donc des carbures de déshydratation. La partie non entraînée est épuisée à l'éther. Les éthers sont séchés et évaporés. L'huile résiduelle est distillée dans un vide de 18 mm. ; il ne passe guère qu'une ou deux gouttes avant 180°; à cette température, il passe sous point fixe environ 0 g. 5 d'huile. En chauffant davantage, il passe quelques gouttes de stilbène; dans le ballon à distiller restent des résines. L'huile passant à point fixe est traitée par l'isocyanate de phényle. Au bout de 24 heures on obtient un précipité cristallin formé de diphénylurée et d'une phényluréthane que l'on sépare grâce à sa solubilité plus grande dans CH^3OH . La phényluréthane, après recristallisation dans l'alcool, fond à 116° et a été identifiée à celle obtenue à partir du diphényl-1-2-propanol-1 (2). Même si l'on admet que la totalité des 0 g. 5 d'huile qui est passée à point fixe dans la distillation est constituée par le diphénylpropanol sensiblement pur, le rendement n'en est pas moins déplorable et de l'ordre de 5 0/0.

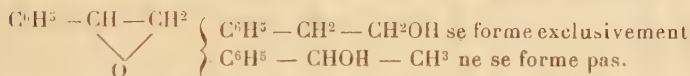
Pour tenter d'améliorer le rendement, nous nous sommes inspirés du travail de Ribas et Tapia [131], selon lequel l'emploi de deux molécules d'époxyde pour une de magnésien permettrait d'avoir des rendements supérieurs en alcool. A une quantité titrée et correspondant à $1/50^e$ de molécule de BrMgCH_3 on ajoute lentement 8 g. soit $1/25^e$ de molécule d'époxyde en solution éthérée. La réaction, assez vive au début, se ralentit au fur et à mesure des affusions nouvelles d'époxyde. Après traitement à la manière habituelle, on obtient une huile qui est entraînée à la vapeur. On sépare ainsi une certaine quantité de stilbène en même temps qu'une huile incolore fixant le Br sans donner de produits cristallisés ou définis. La portion non entraînée ne donne ni phényluréthane, ni produits d'oxydation acétochromique. La distillation dans le vide se fait sans point fixe avec décomposition partielle. Les deux portions séparées au-dessous et au-dessus de 180° sous 18 mm. fixent toutes deux le Br sans donner de produits cristallisés; la portion la plus volatile fixe davantage Br que l'autre portion.

d) *Action du bromure de magnésium méthyle sur l'oxyde d'isostilbène.* — 2 g. d'époxyde sont versés dans un excès de magnésien. Après traitement à la manière habituelle, on obtient une huile où cristallise rapidement du stilbène. Celui-ci est essoré à la glacière sur plaque poreuse; la plaque est épuisée à l'éther. Après évaporation du solvant, il reste un produit incristallisable qui donne une phényluréthane, fusible à 116° , identifiée à celle du diphénylpropanol (α) déjà obtenue dans l'action du même magnésien sur l'époxyde diastéréoisomère.

CHAPITRE III

RÉDUCTION CATALYTIQUE DE QUELQUES ÉPOXYDES

La réduction des époxydes par des méthodes non catalytiques a été effectuée par plusieurs chimistes depuis Wurtz. Par emploi du sodium en milieu humide, M. Tiffeneau et E. Fourneau, en particulier, ont transformé l'époxyphényl-éthanol en alcool phényléthylique, sans formation de phénylméthylcarbinol [152]. Ainsi, la réduction a provoqué la rupture du pont oxydique et, cette rupture que la dissymétrie de l'époxyde initial rendait possible dans les deux sens, ne s'est produite que sur l'une des liaisons oxygène-carbone :

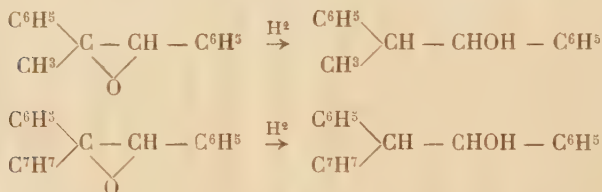


Nous avons récemment montré, P. Weill et moi [169], que la réduction catalytique, déjà réussie par Brunel [24] avec l'époxy cyclohexane, pouvait être appliquée à divers époxydes et qu'elle conduisait à un alcool unique. Les époxydes dont nous avons décrit la réduction, ne permettaient pas l'étude stéréochimique, puisque l'alcool formé, ne possédant qu'un carbone asymétrique, apparaissait toujours sous sa forme racémique. Au contraire, en choisissant des époxydes possédant déjà deux carbones asymétriques, on peut aboutir à des alcools ayant également deux carbones asymétriques et pouvant par conséquent exister sous deux formes diastéréoisomères. Le problème se présente, au point de vue théorique, comme celui étudié à propos de l'action des organomagnésiens sur les époxydes, c'est-à-dire que, dans le cas le plus défavorable (rupture non-unilatérale ; stéréomutation

partielle) on pourra obtenir quatre alcools, et cela sans préjudice de réactions secondaires toujours à craindre.

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES

Nous avons préparé deux époxydes (oxydes de méthyl- et de benzylstilbène), dont les produits de réduction paraissaient pouvoir être les diphenylpropanols ou les triphenylpropanols déjà obtenus par nous au moyen d'autres méthodes. Nous pensions, en opérant sur des séries déjà connues de nous, que la caractérisation et l'isolement des produits de réaction nous serait plus facile.



L'hydrogénation catalytique a été effectuée à l'aide de nickel obtenu par réduction du carbonate à 280°-325° dans un lent courant d'hydrogène. Le Ni réduit était agité avec l'époxyde en solution alcoolique vers 35°-40°. La fixation d'H² a toujours été lente; elle a été poursuivie jusqu'à ce qu'elle atteigne la quantité théorique correspondant à la formation de l'alcool.

L'hydrogénation du diphenyl-1-2 époxy-1-2 propane conduit à l'obtention exclusive de diphenyl-1-2 propanol-1 (β) F. 48°. Il n'a donc pu être décelé ni diphenylpropanol (α) (absence de stéréomutation partielle au cours de la réaction), ni méthylphenylbenzylcarbinol (rupture non unilatérale du pont oxydique).

L'hydrogénation catalytique du triphenyl-1-2-3 époxy-1-2 propane permet d'isoler du triphenyl-1-2-3 propanol-1 (β); il n'a pu être décelé ni propanol diastéréoisomère (α) (absence

de stéréomutation partielle), ni phényldibenzylcarbinol (rupture non unilatérale).

Signalons enfin que l'isomérisation par la chaleur des deux époxydes étudiés, conduit respectivement à la méthyl-désoxybenzoïne [158] et à la benzyldésoxybenzoïne qui sont justement les produits d'oxydation des deux propanols obtenus dans l'hydrogénation catalytique ; de sorte que, pour ces deux époxydes, la rupture du pont oxydique a lieu du même côté, qu'elle soit provoquée par la chaleur ou par l'hydrogénation catalytique.

On pourrait être tenté d'affirmer que l'oxyde de benzylstilbène, par exemple, possède une structure *trans* puisque son hydrogénation conduit au même alcool que celui formé par action d'un organomagnésien sur l'oxyde de stilbène qui est *trans*. Mais nous croyons, à cause des stéréomutations toujours à craindre, qu'il est prudent de ne pas déduire, de ces expériences, de renseignements sur la structure stérique des époxydes mis en œuvre.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. — HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU DIPHÉNYL-1-2 ÉPOXY-1-2 PROPANE

a) *Préparation de l'époxyde* (oxyde de méthylstilbène). — Nous avons suivi le mode opératoire indiqué par M. Tiffeneau et J. Lévy [158]. Du méthyl-phényl-benzylcarbinol a été préparé comme il est indiqué ci-avant par action du chlorure de Mg benzyle sur l'acétophénone. Ce carbinol a été déshydraté par chauffage et distillation sur de la ponce sulfurique, ce qui nous a fourni du méthylstilbène, F. 81°. L'oxydation perbenzoïque de ce carbure en solution chloroformique a été effectuée au moyen de la technique de J. Lévy et R. Lagrave [87]. Au bout de quelques jours, la presque totalité de l'oxygène ayant disparu, la solution chloroformique est lavée avec CO_3Na^2 , puis à l'eau et séchée. Après distilla-

tion du chloroforme, le résidu cristallise. Il est isolé et après recristallisation dans l'alcool, il fond à 45-46°.

b) *Réduction catalytique.* — Elle a été effectuée comme il est dit plus haut. Après fixation de la quantité théorique d'H², le produit de la réaction est filtré, l'alcool est évaporé et l'huile résiduelle distillée dans le vide. La presque totalité du produit passe à 130° sous 1 millimètre de pression, en donnant une huile incolore qui cristallise immédiatement lorsqu'elle est amorcée au moyen de diphényl-1-2 propa-nol-1 (β) F. 48°. L'identité du corps qui cristallise avec l'amorce qui a servi à la cristallisation a été vérifiée.

II. — HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU TRIPHÉNYL-1-2-3 EPOXY-1-2 PROPANE

a) *Préparation de l'époxyde* (oxyde de benzylstilbène). — L'époxyde résulte de l'oxydation perbenzoïque du carbure éthylénique provenant lui-même de la déshydratation de l'alcool tertiaire correspondant. Ce dernier, le phényldibenzylcarbinol, a été préparé suivant les indications de Klages et Heilmann [81, modifiées par Orékhoff [119] par action du chlorure de Mg benzyle sur le benzoate d'éthyle. Cet ester dilué dans l'éther est ajouté à la quantité théorique de ClMgCH²C⁶H⁵; la réaction est très vive. Après traitement à la manière habituelle et entraînement à la vapeur, on isole le carbinol cherché qui, après recristallisation dans l'alcool, fond à 86°. La déshydratation a été effectuée comme il est dit par Orékhoff [119]. Le carbinol a été projeté dans dix fois son poids de SO⁴H² pur, il s'est liquéfié puis repris en masse. La masse a été lavée à l'eau et séchée. Par recristallisation dans l'éther de pétrole, elle fournit du benzylstilbène, F. 62-63°.

L'oxydation perbenzoïque conduit à l'époxyde correspondant dont l'identification a été faite d'une part grâce à l'analyse centésimale et d'autre part grâce à l'isomérisation par la

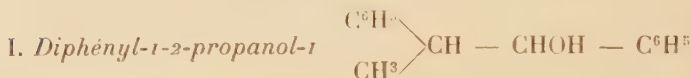
chaleur qui conduit à la benzyldésoxybenzoïne fusible à 121° . L'époxyde, recristallisé dans l'alcool, fond à $65-66^{\circ}$.

Analyse. — Trouvé o/o : C, 87,8 ; H, 6,70. Calculé pour $C^{24}H^{18}O$: C, 88,1 ; H, 6,29.

b) *Réduction catalytique.* — L'époxyde a été traité comme il a été dit ci-dessus. Après filtration et évaporation de l'alcool, le produit résiduel cristallise spontanément. Les cristaux obtenus, recristallisés dans l'alcool, fondent à 87° et sont identifiés, par point de fusion du mélange, au triphényl-1-2-3 propanol-1 (β).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous avons obtenu, au cours du travail qui vient d'être exposé, plusieurs couples d'alcools diastéréoisomères. Pour chacun d'entre eux, nous allons rappeler en un tableau synoptique, les modes de formation qui nous ont permis de les obtenir de façon exclusive; nous faisons également figurer sur ce tableau les principaux dérivés de ces alcools.



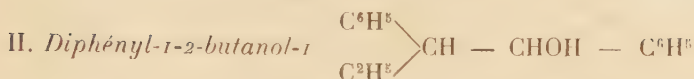
	Isomère α	Isomère β
Modes d'obtention.	1) Action de BrMgC^6H_5 sur l'aldéhyde hydratropique. 2) Action de BrMgCH^3 sur l'oxyde de stilbène cis ou trans.	1) Réduction de la méthyl-désoxybenzoïne par l'amalgame de Na ou par $\text{Na} + \text{C}^6\text{H}_5\text{OH}$ 2) Réduction catalytique de l'oxyde de méthylstilbène.
Point de fusion ou d'ébullition	E = 181-182° sous 18 mm.	F = 48°
Phényluréthane.	F = 116°	F = 122°
Oxydation acétochromique.	méthyl-désoxybenzoïne	méthyl-désoxybenzoïne
Dérivé chloré.	F = 140°	F = 140°
Déshydratation.	Produit huileux + méthylstilbène.	décomposition
Ester acétique.	F = 107° + huile	F = 107°

Remarques : 1) BrMgCH^3 fournit avec chacun des 2 époxydes diastéréoisomères les mêmes alcools (avec un mauvais rendement), ce qui est une anomalie.

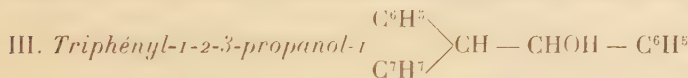
2) L'action de IMgCH^3 sur les oxydes de stilbène, conduit à l'obtention de produits différents de ceux que BrMgCH^3 donne sur les mêmes époxydes.

3) Les dérivés chlorés des 2 diastéréoisomères préparés l'un et l'autre par action de SOCl_2 en présence de pyridine sont identiques.

4) L'estérification s'accompagne de stéréomutation partielle puisque les deux esters acétiques F. 107° sont identiques.



	Isomère α	Isomère β
Modes d'obtention.	1) Action de BrMgC^6H^5 sur l'aldéhyde phényl-éthylacétique. 2) Action de BrMgC^2H^5 sur l'oxyde d'isostilbène.	1) Réduction de l'éthyl-désoxybenzoïne par l'amalgame de Na, par $\text{Na} + \text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$ ou par le chlorure de Mg butyle tertiaire. 2) Action de BrMgC^2H^5 sur l'oxyde de stilbène trans.
Point de fusion ou d'ébullition	E = 182-184° sous 18 mm.	F = 82°
Phényluréthane.	F = 119°	F = 124°
Oxydation.	éthyl-désoxybenzoïne	éthyl-désoxybenzoïne
Dérivé chloré.	F = 49°	F = 78°
Déshydratation.	carbures liquides	décomposition
Ester acétique.	liq.	F = 54°



	Isomère α	Isomère β
Modes d'obtention.	1) Action de BrMgC^6H^5 sur l'aldéhyde phényl-benzylacétique. 2) Action de $\text{ClMgCH}^2\text{C}^6\text{H}^5$ sur l'oxyde d'isostilbène.	1) Réduction de la benzyl-désoxybenzoïne par l'amalgame de Na ou par $\text{Na} + \text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$. 2) Action de $\text{ClMgCH}^2\text{C}^6\text{H}^5$ sur l'oxyde de stilbène trans. 3) Réduction catalytique de l'oxyde de benzylstilbène.
Point de fusion ou d'ébullition	F = 92°	F = 87°
Phényluréthane.	F = 125°	F = 121°5.
Oxydation.	benzyl-désoxybenzoïne	benzyl-désoxybenzoïne
Dérivé chloré.	liquide	F = 86°
Déshydratation.	F = 63°	F = 63°
Ester acétique.	F = 70°	F = 89°

Remarque : Les deux isomères α et β fournissent le même carbure de déshydratation F. 63°. Ce carbure est différent de celui, possédant le même point de fusion, dont l'époxydation et la réduction (fixation des éléments de H^2O) fournit l'isomère β .

Récapitulons maintenant les quelques résultats qui nous paraissent découler des deux parties de notre travail.

I. *Obtention exclusive d'un alcool ou de son diastéréoisomère au moyen de réactions dissymétriques.* — 1^o La récapitulation de nos connaissances sur l'une des plus étudiées d'entre les réactions dissymétriques, l'action des organomagnésiens sur certaines cétones permet d'établir les faits suivants : si la cétone possède un carbone asymétrique au voisinage immédiat du carbonyle, l'un seulement des deux alcools diastéréoisomères théoriquement prévisibles peut être isolé ; dans certains cas où le carbone asymétrique n'est pas au voisinage direct du carbonyle, on a pu isoler les deux diastéréoisomères en proportions inégales. Il est possible d'obtenir l'un ou l'autre des alcools diastéréoisomères en intervertissant l'ordre d'introduction des radicaux dans les molécules initiales.

2^o L'action des organomagnésiens sur des aldéhydes à carbone asymétrique voisin du groupement aldéhydique conduit, comme dans le cas des cétones, à l'obtention d'un seul des deux alcools diastéréoisomères prévisibles ; nous avons ainsi isolé, exclusivement sous leur forme (α), le diphenyl-1-2-propanol-1, le diphenyl-1-2-butanol-1 et le triphenyl-1-2-3-propanol-1.

3^o La réduction de la méthyl-, de l'éthyl- et de la benzyl-désoxybenzoïne, soit par l'amalgame de sodium ou par le sodium en présence d'alcool (ou encore, dans un seul cas par l'action du chlorure de magnésium butyle tertiaire), conduit à l'obtention d'alcools secondaires, respectivement stéréoisomères (type β) de ceux mentionnés dans le paragraphe précédent.

4^o Ces résultats constituent une généralisation de ceux obtenus par M. Tiffeneau et J. Lévy ; ces auteurs ont établi en effet, que l'un ou l'autre des alcools diastéréoisomères pouvait être obtenu suivant l'ordre dans lequel les divers

radicaux étaient fixés sur une molécule initiale; nous avons montré que ces conclusions restaient valables lorsqu'un des radicaux fixés était remplacé par l'atome d'hydrogène.

5° Le mécanisme de telles réactions dissymétriques est encore obscur; nous avons résumé les diverses hypothèses qui ont été faites pour tenter d'en rendre compte. Nous pensons qu'il faut attribuer au carbone asymétrique une influence capable de modifier certaines propriétés du carbonyle; cette influence, souvent appelée induction asymétrique, pourrait se manifester: soit par l'apparition d'une liaison semi-polaire $C^+ - O^-$ créant dans le corps asymétrique un deuxième centre d'asymétrie avant même l'attaque du réac-

tif, soit par la déformation du groupement $\begin{array}{c} \diagup C - C - C \diagdown \\ \quad \quad \quad || \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

de la molécule cétonique qui, devenant irrégulier, présenterait une région privilégiée pour l'attaque par le réactif.

II. *Obtention exclusive d'un alcool ou de son diastéréoisomère par des réactions ne comportant pas création de nouveaux centres d'asymétrie.* — 1° L'action des composés organomagnésiens sur l'époxydiphényléthane symétrique conduit à un alcool unique. Dans deux cas sur trois, l'action d'un même magnésien sur les deux époxydes diastéréoisomères conduit à l'obtention d'une paire d'alcools diastéréoisomères. Il y a donc absence de stéréomutation, ou stéréomutation totale.

2° L'hydrogénation catalytique de certains époxydes conduit à l'obtention d'un alcool unique; la rupture du pont oxydique est donc unilatérale (elle s'effectue du côté du carbone le plus substitué) et il y a absence de stéréomutation ou stéréomutation totale.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. ABELMANN. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **42** (1909), 2500.
2. S. F. ACREE. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **37** (1904), 2753.
3. S. F. ACREE. — *Am. Chem. J.*, **33** (1905), 180.
4. H. ADKINS et R. CONNOR. — *J. Am. Chem. Soc.*, **53** (1931), 1091.
5. W. E. BACHMANN et J. W. FERGUSON. — *J. Am. Chem. Soc.*, **56** (1934), 2081.
6. W. E. BACHMANN et R. V. SHANKLAND. — *J. Am. Chem. Soc.*, **51** (1929), 306.
7. J. C. BAILAR. — *J. Am. Chem. Soc.*, **52** (1930), 3596.
8. A. G. BANUS et J. P. VILA. — *Anales Soc. española Fis. Quim.*, **19** (1921), 326.
9. P. D. BARTLETT. — *J. Am. Chem. Soc.*, **57** (1935), 224.
10. E. BAUER. — *C. R. Ac. Sc.*, **154** (1912), 1092.
11. P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, **177** (1923), 111.
12. P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, **177** (1923), 958.
13. A. BEHAL. — *Bull. Soc. Chim.* [3], **25** (1901), 275.
14. F. BERGMANN et M. TSCHUDNOWSKY. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **65** (1932), 457.
15. E. BLAISE. — *C. R. Ac. Sc.*, **134** (1902), 551.
16. J. BOSEKEN. — *Rec. Trav. Chim. P.-B.*, **47** (1928), 683.
17. J. BOSEKEN et G. ELSÉN. — *Rec. Trav. Chim. P.-B.*, **47** (1928), 694.
18. M. BOURGUEL. — *Bull. Soc. Chim.*, **45** (1929), 1067.
19. K. BRAND et F. W. HOFFMANN. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **53** (1920), 815.
20. K. BRAND et F. SCHLÆGER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **56** (1923), 2541.
21. K. BRAND et K. TREBING. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **56** (1923), 2545.
22. A. BREUER et T. ZINCKE. — *Ann. Chem.*, **198** (1879), 153.
23. A. BREUER et T. ZINCKE. — *Ann. Chem.*, **198** (1879), 155.
24. L. BRUNEL. — *Ann. Chim. et Phys.* [8], **6** (1905), 200.

25. J. S. BUCK et W. S. IDE. — *J. Am. Chem. Soc.*, **53** (1931), 3510.
26. J. S. BUCK et W. S. IDE. — *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (1932), 820.
27. J. S. BUCK et S. S. JENKINS. — *J. Am. Chem. Soc.*, **51** (1929), 2163.
28. L. CLAISEN. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **38** (1905), 704.
29. R. CORNUBERT et M. ANDRÉ. — *Bull. Soc. Chim.* [5], **2** (1935), 2083.
30. S. DANILOW et E. VÉNUS-DANILOWA. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **62** (1929), 2666.
31. S. DANILOW et E. VÉNUS-DANILOWA. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **63** (1930), 2765.
32. M. DARMON. — *C. R. Ac. Sc.*, **198** (1934), 2177.
33. G. DARZENS. — *C. R. Ac. Sc.*, **139** (1904), 1216.
34. G. DARZENS. — *C. R. Ac. Sc.*, **152** (1911), 1601.
35. W. C. DAVIES, R. S. DIXON et W. J. JONES. — *J. Chem. Soc. London*, **135** (1930), 468.
36. W. C. DAVIES, R. S. DIXON et W. J. JONES. — *J. Chem. Soc. London*, **136** (1930), 1916.
37. T. L. DAVIS et R. HEGGIE. — *J. Am. Chem. Soc.*, **57** (1935), 377.
38. M. DELÉFINE. — Représentation des édifices chimiques in *Traité de Chimie Organique*, de Grignard, **1**, 833.
39. C. DUFRAISSE. — Stéréochimie des corps éthyléniques in *Traité de Chimie Organique* de Grignard, **1**, 1009.
40. P. DUMESNIL. — *Ann. de Chimie* [9], **8** (1917), 70.
41. G. DUPONT. — *Ann. Chim. et Phys.* [8], **30** (1913), 485.
42. F. EBEL. — in *Stéréochimie* de Freudenberg, 590 et 596.
43. E. ERLENMEYER et G. HILGENDORFF. — *Biochem. Z.*, **43** (1912), 445.
44. E. FISCHER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **23** (1890), 3684.
45. E. FISCHER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **27** (1894), 3209.
46. E. FISCHER et J. HIRSCHBERGER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **22** (1889), 365.
47. H. O. L. FISCHER et C. TAUBE. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **59** (1926), 851.
48. R. FITTIG et AMMANN. — *Ann. Chim.*, **168** (1873), 74.
49. E. FOURNEAU et M. TIFFENEAU. — *C. R. Ac. Sc.*, **145** (1907), 437.
50. A. FRANKE et M. KOHN. — *Monatsh.*, **27** (1906), 1097.

51. K. FREUDENBERG. — *Stéreochimie*. Deuticke, édit., Leipzig, 1933.
52. D. et P. GAUTHIER. — *Bull. Soc. Chim.*, 53 (1933), 323.
53. M. GODCHOT. — *Bull. Soc. Chim.* [5], 1 (1934), 1153.
54. M. GODCHOT et P. BEDOS. *C. R. Ac. Sc.*, 175 (1922), 1411.
55. M. GODCHOT et P. BEDOS. — *Bull. Soc. Chim.*, 37 (1925), 1451.
56. M. GODCHOT et P. BEDOS. — *Bull. Soc. Chim.*, 37 (1925), 1637.
57. M. GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, 182 (1925), 393.
58. M. GOMBERG et W. E. BACHMANN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 49 (1927), 236.
59. F. GOMBINSKA. — *Thèse Doctorat ès sciences*, Paris (1929).
60. C. GRÆBE et H. BUNGENER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 12 (1879), 1079.
61. V. GRIGNARD. — *C. R. Ac. Sc.*, 136 (1903), 1260.
62. V. GRIGNARD. — *Traité de Chimie Organique*, Masson (1935).
63. V. GRIGNARD et H. VESTERMAN. — *Bull. Soc. Chim.*, 37 (1925), 425.
64. E. GRIMAU. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 2 (1869), 281.
65. A. HALLER et E. BAUER. — *C. R. Ac. Sc.*, 142 (1906), 677.
66. W. N. HAWORTH, W. H. PERKIN, jun. et O. WALLACH. — *Ann. Chem.*, 379 (1911), 151.
67. C. HELL. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 37 (1904), 456.
68. C. HELL. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 37 (1904), 457.
69. L. HENRY. — *C. R. Ac. Sc.*, 145 (1907), 21, 406 et 453.
70. T. HEWITT, W. LEWCOCK et F. G. POPE. — *J. chem. Soc. London*, 101 (1912), 604.
71. W. JACUBOWITSCH. — *In C. Z.*, 1 (1913), 1417.
72. W. JEGOROWA. — *In C. Z.*, 1 (1915), 1055.
73. S. S. JENKINS, J. S. BUCK et L. A. BIGELOW. — *J. Am. Chem. Soc.*, 52 (1930), 4495.
74. J. M. JOHLIN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 39 (1917), 291.
75. I. JOTSITCH. — *In Bull. Soc. Chim.* [3], 32 (1904), 551.
76. P. L. JULIAN et W. PASSLER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 54 (1932), 4756.
77. P. JULLIEN. — *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris (1933).
78. F. KAYSER. — *C. R. Ac. Sc.*, 196 (1933), 1127.
79. F. KAYSER. — *C. R. Ac. Sc.*, 198 (1934), 1424.
80. A. KIRRMANN. — *C. R. Ac. Sc.*, 184 (1927), 1463.
81. A. KLAGES et S. HEILMANN. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 37 (1904), 1456.
82. M. KONOWALOW, K. MILLER et TIMTSCHENKO. — *In C. Z.*, 2 (1906), 311.

83. R. KUHN et F. EBEL. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 58 (1925), 919.
84. G. LESER. — *C. R. Ac. Sc.*, 149 (1909), 1080.
85. J. LÉVY, P. GALLAIS et D. ABRAGAM. — *Bull. Soc. Chim.*, 43 (1928), 868.
86. J. LÉVY et P. JULLIEN. — *Bull. Soc. Chim.*, 45 (1929), 941.
87. J. LÉVY et R. LAGRAVE. — *Bull. Soc. Chim.*, 37 (1925), 1597.
88. J. LÉVY et J. SFIRAS. — *C. R. Ac. Soc.*, 191 (1930), 261.
89. H. LINPRICHT et H. SCHWANERT. — *Ann. Chim.*, 155 (1870), 65.
90. T. M. LOWRY. — *Bull. Soc. Chim.*, 35 (1924), 815 et 39 (1926), 203.
91. T. M. LOWRY et G. OWEN. — *J. Chem. Soc. London*, 129 (1926), 606.
92. T. M. LOWRY et E. E. WALKER. — *Nature (Lond.)*, 113 (1924), 565.
93. R. LUCAS. — *Ann. de Phys.* [10], 9 (1928), 381.
94. A. Mc KENZIE. — *J. Chem. Soc. London*, 85 (1904), 1249.
95. A. Mc KENZIE. — *J. Chem. Soc. London*, 89 (1906), 365.
96. A. Mc KENZIE et F. BARROW. — *J. Chem. Soc. London*, 103 (1913), 1331.
97. A. Mc KENZIE et E. R. L. GOW. — *J. Chem. Soc. London* (1933), 705.
98. A. Mc KENZIE, E. M. LUIS, M. TIFFENEAU et P. WEILL. — *Bull. Soc. Chim.*, 45 (1929), 414.
99. A. Mc KENZIE et A. K. MILLS. — *Ber. d. Chem. Gesells.*, 62 (1929), 1784.
100. A. Mc KENZIE, A. K. MILLS et J. R. MYLES. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 63 (1930), 904.
101. A. Mc KENZIE et A. G. MITCHELL. — *Biochem. Z.*, 208 (1929), 456.
102. A. Mc KENZIE et A. G. MITCHELL. — *Biochem. Z.*, 208 (1929), 471.
103. A. Mc KENZIE et R. ROGER. — *J. Chem. Soc. London.*, 130 (1927), 571.
104. A. Mc KENZIE et H. WREN. — *J. Chem. Soc. London.*, 97 (1910), 473.
105. A. MAILHE et M. MURAT. — *Bull. Soc. Chim.*, 7 (1910), 1083.
106. J. P. MATHIEU. — La synthèse asymétrique. *Actualités*, n° 209, Hermann éd. Paris, 1935.
107. W. MARKWALD. et A. Mc KENZIE. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 32 (1899), 2130 et 34 (1901), 469.
108. I. MAZUREWITCH. — *in C. Z.*, 2 (1911), 1921.

109. V. MEYER et L. ŒLKERS. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **21** (1888), 1297, 1299 et 1300.
110. A. K. MILLS. — *J. Chem. Soc. London* (1934), 1565.
111. A. K. MILLS et J. GRIGOR. — *J. Chem. Soc. London* (1934), 1568.
112. F. MULLER. — Inaugural dissertation. *Leipzig*, 1903, 24.
Cité par Tiffeneau [149], 353.
113. M. MURAT. — *Ann. Chim. et Phys.* [8], **46** (1909), 108.
114. M. MURAT. — *J. Pharm. Chim.* [7], **4** (1911), 294.
115. S. NAMETKIN. — *Ann. Chem.*, **432** (1923), 215.
116. P. NICOLLE. — *Bull. Soc. Chim.*, **39** (1926), 55.
117. C. R. NOLLER, W. E. GREBB et L. H. KNOX. — *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (1932), 4690.
118. A. OREKHOFF. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **47** (1914), 89.
119. A. OREKHOFF. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **47** (1914), 94.
120. A. OREKHOFF. — *Bull. Soc. Chim.*, **25** (1919), 108.
121. A. OREKHOFF et J. BROUTY. — *Bull. Soc. Chim.*, **47** (1930), 621.
122. A. OREKHOFF et M. TIFFENEAU. — *Bull. Soc. Chim.*, **41** (1927), 1174.
123. *Organic Syntheses*, collective vol. **4**, John Wiley, éd., New-York (1932), 452.
124. E. PACE. — *in C. Z.*, **1** (1929), 1433.
125. G. PEIRCE. — *J. biol. Chem.*, **23** (1915), 327.
126. W. H. PERKIN jun. et G. TATTERSALL. — *J. Chem. Soc. London*, **87** (1905), 1083.
127. H. PHILIPPS. — *J. Chem. Soc. London*, **127** (1925), 2552.
128. C. PRÉVOST et A. SOMMIERE. — *Bull. Soc. Chim.* [5], **2** (1935), 1151.
129. Mme RAMART-LUCAS et E. SALMON-LEGAGNEUR. — *Bull. Soc. Chim.*, **45** (1929), 718.
130. J. READ et I. G. M. CAMPBELL. — *J. Chem. Soc. London* (1930), 2377.
131. I. RIBAS et E. TAPIA. — *Anales Soc. espanola Fis. Quim.* **30** (1932), 778 et 944.
132. P. D. RITCHIE. — *Asymmetric synthesis and asymmetric induction*. Oxford university press. Londres, 1933.
133. R. ROGER. — *Helv. Chim. Acta*, **12** (1929), 1060.
134. R. ROGER et A. Mc GREGOR. — *J. Chem. Soc. London* (1934), 442.
135. R. ROGER et A. Mc KENZIE. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **62** (1929), 272.

136. H. RUPE et P. LAUGER. — *Helv. Chim. Acta*, 3 (1920), 272.
137. H. RUPE et F. van WALRAVEN. — *Helv. Chim. Acta*, 13 (1930), 361.
138. L. RUZICKA, H. BRUNGER, E. EICHENBERGER et J. MEYER. — *Helv. Chim. Acta*, 17 (1934), 1407.
139. L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG et J. MEYER. — *Helv. Chim. Acta*, 18 (1935), 210.
140. P. SABATIER et A. MAILHE. — *C. R. Ac. Sc.*, 141 (1905), 20.
141. P. SABATIER et A. MAILHE. — *C. R. Ac. Sc.*, 142 (1906), 438.
142. W. SCHLENK et M. BRAUNS. — *Ber. d. chem. Gesells.*, 46 (1913), 4061.
143. I. SMEDLEY. — *J. Chem. Soc. London*, 97 (1910), 1484.
144. M. SOMMELET. — *Thèse Doctorat ès Sciences*, Paris, 1906.
145. H. STAUDINGER et A. RHEINER. — *Helv. Chim. Acta*, 7 (1924), 8.
146. R. STOERMER. — *Ann. Chem.*, 409 (1915), 13.
147. *Synthèses organiques*. Trad. française, Masson (1935), 75.
148. T. W. J. TAYLOR et C. E. J. CRAWFORD. — *J. Chem. Soc. London* (1934), 1130.
149. M. TIFFENEAU. — *Ann. Chim. et Phys.* [8], 10 (1907), 145 et 322.
150. M. TIFFENEAU et DORLENCOURT. — *C. R. Ac. Sc.*, 143 (1906), 1242.
151. M. TIFFENEAU et DORLENCOURT. — *Ann. Chim. et Phys.* [8], 16 (1909), 237.
152. M. TIFFENEAU et E. FOURNEAU. — *C. R. Ac. Sc.*, 146 (1908), 697.
153. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bull. Soc. Chim.*, 33 (1923), 735.
154. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *C. R. Ac. Sc.*, 178 (1924), 1724.
155. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bull. Soc. Chim.*, 39 (1926), 781.
156. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bull. Soc. Chim.*, 41 (1927), 1351.
157. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bull. Soc. Chim.*, 45 (1929), 196.
158. M. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bull. Soc. Chim.*, 49 (1931), 1810.
159. M. TIFFENEAU, J. LÉVY et E. DITZ. — *C. R. Ac. Sc.*, 190 (1930), 57 et *Bull. Soc. Chim.* [5], 2 (1935), 1848.
160. M. TIFFENEAU, J. LÉVY et E. DITZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 2 (1935), 1855.
161. M. TIFFENEAU, J. LÉVY et F. KAYSER. — *C. R. Ac. Sc.*, 196 (1933), 1407.
162. M. TIFFENEAU, I. S. NEUBERG-RABINOVITCH et H. CAHNMANN — *Bull. Soc. Chim.* [5], 2 (1935), 1866.

163. M. TIFFENEAU et A. OREKHOFF. — *Bull. Soc. Chim.*, **33** (1923), 195.
164. M. TIFFENEAU et A. OREKHOFF. — *Bull. Soc. Chim.*, **37** (1925), 430.
165. G. VAYON et B. JAKUBOWICZ. — *Bull. Soc. Chim.*, **53** (1933), 1111.
166. D. VORLANDER, J. OSTERBURG et O. MEYER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **56** (1923), 1136.
167. E. WEDEKIND et M. MILLER. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **44** (1911), 3285.
168. P. WEILL. — *Thèse*. Doctorat ès Sciences, Paris, 1929.
169. P. WEILL et F. KAYSER. — Pour paraître *Bull. Soc. Chim.* [5], 3 (1936).
170. D. E. WILLIAM et T. C. JAMES. — *Aberystwith Studies*, **4** (1922), 197.
171. H. WREN et G. J. STILL. — *J. chem. Soc. London*, **403** (1913), 1770.
172. N. ZELINSKY. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **34** (1901), 2877.
173. N. ZELINSKY. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **34** (1901), 3950.
174. K. ZIEGLER, H. GRABBE et F. ULRICH. — *Ber. d. chem. Gesells.*, **57** (1925), 1983.
175. T. ZINCKE. — *Ann. Chem.*, **498** (1879), 129.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Ultra-filtration.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 10 mars 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

